

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-338658

(43) 公開日 平成10年(1998)12月22日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
C 0 7 C 63/49		C 0 7 C 63/49
A 6 1 K 31/07	ADF	A 6 1 K 31/07 ADF
31/19		31/19
31/195		31/195
31/235	AED	31/235 AED
審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 28 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願平10-41490

(22) 出願日 平成10年(1998) 2月24日

(31) 優先権主張番号 特願平9-89450

(32) 優先日 平9 (1997) 4月8日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 596124690

ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社
東京都港区赤坂二丁目17番51号

(71) 出願人 597133743

影近 弘之
東京都練馬区大泉町2-39-6

(72) 発明者 影近 弘之

東京都練馬区大泉町2-39-6

(72) 発明者 杉岡 龍夫

埼玉県川越市南台1丁目3番地2 ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社創薬研究所
内

(74) 代理人 弁理士 今村 正純 (外2名)

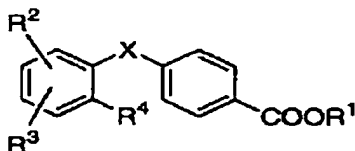
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 レチノイド作用調節剤

(57) 【要約】

【解決手段】 下記式(I):

【化1】



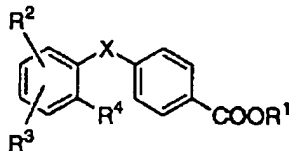
〔R¹は水素原子又はC₁₋₆アルキル基を示し；R²、R³、及びR⁴は水素原子、C₁₋₆アルキル基などを示し；Xは-C(R⁵)(R⁶)-又は-NR⁷-で表される二価の基を示す(R⁵は水素原子又は水酸基を示し；R⁶はフェニル基又は5ないし6員の飽和若しくは不飽和の含窒素ヘテロ環基を示し；R⁷は水素原子、1個又は2個以上の不飽和結合を有することもあるC₁₋₁₂アルキル基などを示す)〕で表される化合物またはその塩、及び上記物質を有効成分として含む医薬。

【効果】 レチノイン酸などのレチノイドの生理活性発現を調節する作用を有しており、レチノイド作用調節剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記の一般式 (I) :

【化 1】



〔式中、 R^1 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し； R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立に水素原子、 C_{1-6} アルキル基、若しくは C_{1-6} アルコキシ基を示すか、又は R^2 及び R^3 が隣接する場合にはそれらは一緒になって R^2 及び R^3 が結合するフェニル基上の炭素原子とともに 5 ないし 6 員環を形成してもよく（上記の環はその環上に 1 個または 2 個以上の C_{1-4} アルキル基を有するか、1 個または 2 個以上の置換基を有することもある 1 個の縮合ベンゼン環を有していてもよい）； X は $-C(R^5)(R^6)-$ 又は $-NR^7-$ で表される二価の基を示す（式中、 R^5 は水素原子又は水酸基を示し； R^6 は置換基を有することもあるフェニル基、又は置換基を有することもある 5 ないし 6 員の飽和若しくは不飽和の含窒素ヘテロ環基を示し； R^7 は水素原子、1 個又は 2 個以上の不飽和結合を有することもある C_{1-12} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、 C_{4-12} シクロアルキル置換アルキル基、置換基を有することもあるアラキル基、 C_{1-12} アルカノイル基、置換基を有することもあるアロイル基、又は置換基を有することもあるフェニル基を示す）〕で表される化合物またはその塩。

【請求項 2】 請求項 1 に記載の化合物または生理学的に許容されるその塩を含む医薬。

【請求項 3】 レチノイド作用調節剤である請求項 2 に記載の医薬。

【請求項 4】 核内レセプター・スーパーファミリーに属する核内レセプターに結合して生理作用を発揮する生理活性物質の作用増強剤又は作用抑制剤として用いる請求項 2 又は 3 に記載の医薬。

【請求項 5】 該生理活性物質がレチノイドである請求項 4 に記載の医薬。

【請求項 6】 請求項 1 に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩とレチノイドとを含む医薬用組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規化合物に関するものであり、レチノイン酸やレチノイン酸様の生理活性を有する化合物（レチノイド）に代表される核内レセプターリガンドの生理作用を調節する新規化合物に関するものである。本発明の化合物はレチノイド作用調節剤などの医薬の有効成分として有用である。

【0002】

【従来の技術】レチノイン酸（ビタミン A 酸）はビタミン A の活性代謝産物であり、発生途上にある未熟な細胞

を特有な機能を有する成熟細胞へと分化させる作用や、細胞の増殖促進作用や生命維持作用など極めて重要な生理作用を有している。これまでに合成された種々のビタミン A 誘導体、例えば、特開昭 61-22047 号公報や特開昭 61-76440 号公報記載の安息香酸誘導体、及びジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（Journal of Medicinal Chemistry, 1988, Vol. 31, No. 11, p.2182）に記載の化合物なども、同様な生理作用を有することが明らかにされている。レチノイン酸及びレチノイン酸様の生物活性を有する上記化合物は「レチノイド」と総称されている。

【0003】例えば、オール・トランス(all-trans)・レチノイン酸は、細胞核内に存在する核内レセプター・スーパーファミリー (Evans, R.M., Science, 240, p.889, 1988) に属するレチノイン酸レセプター (RAR) にリガンドとして結合して、動物細胞の増殖・分化あるいは細胞死などを制御することが明らかにされている (Petkovich, M., et al., Nature, 330, pp.444-450, 1987)。レチノイン酸様の生物活性を有する上記化合物（例えば、4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)carbamoyl]benzoic acid: Am80 など）も、レチノイン酸と同様に RAR に結合して生理活性を発揮することが示唆されている (Hashimoto, Y., Cell Struct. Funct., 16, pp.113-123, 1991; Hashimoto, Y., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 166, pp.1300-1307, 1990 を参照)。これらの化合物は、臨床的には、ビタミン A 欠乏症、上皮組織の角化症、リウマチ、遅延型アレルギー、骨疾患、及び白血病やある種の癌の治療や予防に有用であることが見出されている。

【0004】このようなレチノイドに対して拮抗的に作用し、上記レチノイドの代表的な作用を減弱する化合物が知られている (Eyrolles, L., et al., Journal of Medicinal Chemistry, 37(10), pp.1508-1517, 1994)。一方、それ自体はレチノイド作用を有しないか、あるいはそのレチノイド作用が微弱であるにもかかわらず、レチノイン酸などのレチノイドの作用を増強する物質についてはほとんど報告がない。例えば、特開平 8-59511 号公報には、RXR レセプターに対する特異的リガンドである化合物が、RAR- α レセプターに対する特異的リガンド化合物である Am80 の作用を増強する作用を有することが示唆されている。この刊行物には、4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフチル)カルボニル]安息香酸-エチレンアセタールが上記 Am80 の分化誘導作用を増強することが示唆されている。

【0005】また、本発明者は、4-[5H-2,3-(2,5-ジメチル-2,5-ヘキサノ)-5-メチルジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル]安息香酸(HX600)などのベンゾジアゼピン化合物がレチノイドの作用を増強することを見いだした (Umehiya et al., Chem. Pharm. Bull., 43, pp.1827-1829, 1995)。この化合物の作用は、RXR-RAR ヘテロ

ダイマーを形成するRXR レセプターを活性化するものと考えられている。

【0006】

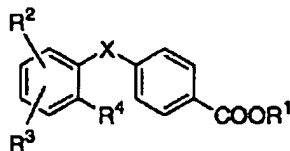
【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、レチノイン酸などのレチノイドの作用を調節する作用を有する化合物を提供することにある。より具体的にいうと、それ自体はレチノイド作用を有しないか、あるいはそのレチノイド作用が微弱であるにもかかわらず、レチノイン酸などのレチノイドの作用を増強することができ、あるいはレチノイドの作用を抑制することができる化合物を提供することが本発明の課題である。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者は上記の課題を解決すべく鋭意努力した結果、下記的一般式で示される化合物がレチノイン酸などのレチノイドの作用を調節する作用を有していることを見だし、本発明を完成するに至った。

【0008】すなわち本発明によれば、下記的一般式(I)：

【化2】



【式中、R¹は水素原子又はC₁₋₆アルキル基を示し；R²、R³、及びR⁴はそれぞれ独立に水素原子、C₁₋₆アルキル基、若しくはC₁₋₆アルコキシ基を示すか、又はR²及びR³が隣接する場合にはそれらは一緒になってR²及びR³が結合するフェニル基上の炭素原子とともに5ないし6員環を形成してもよく（上記の環はその環上に1個または2個以上のC₁₋₄アルキル基を有するか、1個または2個以上の置換基を有することもある1個の縮合ベンゼン環を有していてもよい）；Xは-C(R⁵)(R⁶)-又は-NR⁷-で表される二価の基を示す（式中、R⁵は水素原子又は水酸基を示し；R⁶は置換基を有することもあるフェニル基、又は置換基を有することもある5ないし6員の飽和若しくは不飽和の含窒素ヘテロ環基を示し；R⁷は水素原子、1個又は2個以上の不飽和結合を有することもあるC₁₋₁₂アルキル基、C₃₋₁₂シクロアルキル基、C₄₋₁₂シクロアルキル置換アルキル基、置換基を有することもあるアラ

ルキル基、C₁₋₁₂アルカノイル基、置換基を有することもあるアロイル基、又は置換基を有することもあるフェニル基を示す）で表される化合物またはその塩が提供される。

【0009】また、本発明の別の態様によれば、上記化合物からなる医薬が提供される。本発明の医薬は、レチノイド作用調節剤、又は核内レセプターリガンド作用調節剤として用いることができる。この発明の好ましい態様によれば、核内レセプター・スーパーファミリーに属

する核内レセプターに結合して生理作用を発揮する生理活性物質の作用調節剤として用いる上記の医薬；作用調節が作用増強又は作用抑制である上記の医薬；該生理活性物質がレチノイドである上記の医薬が提供される。本発明のさらに別の態様によれば、上記化合物を有効成分として含む医薬、好ましくは医薬組成物の形態の医薬の製造のための上記化合物の使用、並びに、ヒトを含む哺乳類動物の生体内においてレチノイドの作用を調節する方法であって、上記化合物又は生理学的に許容されるその塩からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。さらに、本発明の別の態様により、上記化合物又は生理学的に許容されるその塩とレチノイドとを含む医薬用組成物が提供される。

【0010】

【発明の実施の形態】上記の式(I)で表される化合物において、R¹は水素原子又はC₁₋₆アルキル基（「C₁₋₆」は、その基に含まれる炭素数の総数が1から6個であることを意味し、本明細書中で用いられる他も類似の表現も同様である）アルキル基を示す。アルキル基は直鎖若しくは分枝鎖のいずれであってもよく、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などを用いることができる。好ましくはメチル基、エチル基などを用いることができる。

【0011】R²、R³、及びR⁴はそれぞれ独立に水素原子、C₁₋₆アルキル基、又はC₁₋₆アルコキシ基を示す。アルキル基は直鎖若しくは分枝鎖のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などを用いることができる。これらのうち、立体的に嵩高いアルキル基、例えば、イソプロピル基、tert-ブチル基などを用いることが好ましい。C₁₋₆アルコキシ基は直鎖若しくは分枝鎖のいずれでもよく、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基などを用いることができる。R²及びR³の置換位置は特に限定されず、それぞれ独立に任意の位置に置換することができるが、R²及びR³が互いに隣接した位置に置換していることが好ましい。例えば、R²及びR³がXに対してそれぞれパラ位及びメタ位に存在していることが特に好ましい。

【0012】R²及びR³が隣接した位置に置換する場合には、それらは一緒になってR²及びR³が結合するフェニル基上の炭素原子とともに5ないし6員環、好ましくは6員環を形成してもよい。このようにして形成される5ないし6員環は、その環上に1個または2個以上のC₁₋₄アルキル基を有していてもよく、例えば、2～4個のメチル基、好ましくは4個のメチル基を有していてもよい。例えば、R²及びR³が置換するフェニル基のベンゼン環とR²及びR³とにより、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン環

や5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8- テトラヒドロナフタレン環などが形成されることが好ましい。

【0013】また、 R^2 及び R^3 が結合して形成される5ないし6員環、好ましくは6員環には、1個の縮合ベンゼン環が存在していてもよい。このような場合、 R^2 及び R^3 が結合して形成される5ないし6員環上には1個または2個以上の C_{1-4} アルキル基が存在していてもよく、例えば、2~4個のメチル基、好ましくは4個のメチル基がそれぞれの環上に存在していてもよい。また、縮合ベンゼン環は無置換であってもよいが、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子などの置換基を1個または2個以上有していてもよい。例えば、 R^2 及び R^3 が置換するフェニル基のベンゼン環、 R^2 及び R^3 、並びに縮合すべきベンゼン環により、5,6,7,8-テトラヒドロアントラセニル環、5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8- テトラヒドロアントラセニル環などが形成されていてもよい。 R^4 は水素原子又は C_{1-4} アルキル基であることが好ましい。

【0014】 X は $-C(R^5)(R^6)-$ 又は $-N(R^7)-$ で表される二価の基を示す。 R^5 は水素原子又は水酸基を示すが、水素原子であることが好ましい。 R^6 は置換基を有することもあるフェニル基、又は置換基を有することもある5ないし6員の飽和若しくは不飽和の含窒素ヘテロ環基を示す。 R^6 が置換基を有するフェニル基を示す場合、該フェニル基は1個又は2個以上の置換基を有していてもよい。置換基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換のアミノ基などを用いることができるが、これらのうち、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、又は水酸基が好ましい。該フェニル基上の置換基の個数及び置換位置は特に限定されないが、 p -位に1個の置換基が存在することが好ましい。

【0015】 R^6 が示す5ないし6員の飽和若しくは不飽和の含窒素ヘテロ環基は、環を構成する原子として少なくとも1個の窒素原子を含んでいればよく、例えば、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、モルホリノ基、1-ピペラジニル基などの飽和含窒素ヘテロ環基；3-ピロリン-1-イル基などの不飽和含窒素ヘテロ環基；1-ピロリル基、1-イミダゾリル基、1-ピラゾリル基、1,2,4-トリアゾール-1-イル基、1-テトラゾリル基などの含窒素ヘテロアリール基などを用いることができる。これらの含窒素ヘテロ環基は窒素以外のヘテロ原子、例えば酸素原子や硫黄原子を1個又は2個以上含んでいてもよい。また、含窒素ヘテロ環基は無置換であってもよいが、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換のアミノ基などの置換基を1個または2個以上有していてもよい。含窒素ヘテロ環

基と R^5 及び R^6 が結合する炭素原子との結合様式は特に限定されないが、含窒素ヘテロ環を構成する窒素原子と上記の炭素原子とが結合していることが好ましい。

【0016】 R^7 は水素原子、1個又は2個以上の不飽和結合を有することもある C_{1-12} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、 C_{4-12} シクロアルキル置換アルキル基、置換基を有することもあるアラルキル基、 C_{1-12} アルカノイル基、置換基を有することもあるアロイル基、又は置換基を有することもあるフェニル基を示す。 C_{1-12} アルキル基は直鎖若しくは分枝鎖のいずれであってもよく、1個又は2個以上の不飽和結合を有していてもよい。不飽和結合として1個又は2個以上の二重結合と1個又は2個以上の三重結合とを組み合わせ有していてもよい。二重結合は Z -型又は E -型のいずれでもよい。 C_{3-12} シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などを用いることができるが、これらのシクロアルキル基はその環上に1個又は2個以上のアルキル基を有していてもよい。 C_{4-12} シクロアルキル置換アルキル基としては、上記のシクロアルキル基が置換したアルキル基、好ましくはシクロアルキル置換 C_{1-4} アルキル基、例えば、シクロプロピルメチル基などを用いることができる。

【0017】アラルキル基としては、例えば、ベンジル基、ナフチルメチル基、ビフェニルメチル基、フェネチル基などを挙げることができる。置換アラルキル基においてアリール環上に存在する1個又は2個以上の置換基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換のアミノ基などを用いることができる。

【0018】 C_{1-12} アルカノイル基としては、例えば、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基などを用いることができ、アロイル基としては、例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基などを用いることができる。置換アロイル基においてアリール環上に存在する1個又は2個以上の置換基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換のアミノ基などを用いることができる。置換基を有するフェニル基の1又は2以上の置換基も上記の置換基から選択することができる。

【0019】 R^7 が置換基を有するフェニル基を示す場合、隣接した位置に2個の C_{1-6} アルキル基を有するフェニル基が好適であり、隣接する2個の C_{1-6} アルキル基が互いに結合して5ないし6員環、好ましくは6員環を形成していてもよい。このようにして形成される環は、その環上にさらに1個または2個以上の C_{1-4} アルキル基、

7

好ましくは2～4個のメチル基、より好ましくは4個のメチル基を有していてもよい。例えば、 R^7 として5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル基、5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル基などを用いることができる。

【0020】本発明の化合物には、酸付加塩または塩基付加塩が含まれる。酸付加塩としては、塩酸塩若しくは臭化水素酸塩などの鉱酸塩、又はp-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、シュウ酸塩、若しくは酒石酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。塩基付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、若しくはカルシウム塩などの金属塩、アンモニウム塩、又はトリエチルアミン塩若しくはエタノールアミン塩などの有機アミン塩などを用いることができる。

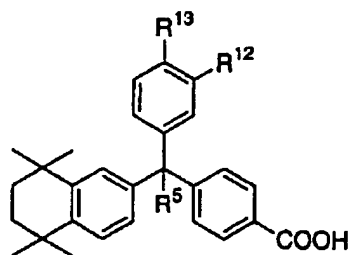
【0021】本発明の化合物は1個または2個以上の不斉炭素を有する場合があるが、このような不斉炭素に基づく任意の光学異性体、光学異性体の任意の混合物、ラセミ体、2個以上の不斉炭素に基づくジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の任意の混合物などは、いずれも本発明の範囲に包含される。また、1個又は2個以上の二重結合に基づく任意の幾何異性体も本発明の範囲に包含される。さらに、遊離化合物又は塩の形態の化合物の任意の水和物又は溶媒和物も本発明の範囲に包含される。

【0022】上記一般式(I)で示される本発明の化合物のうち、好ましい化合物の具体例を示すが、本発明の化合物は下記の化合物に限定されることはない。

【0023】

【化3】

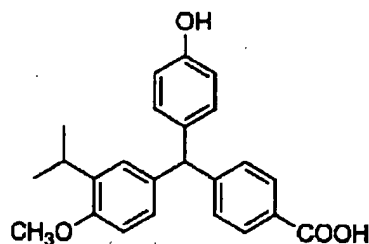
8



10

	R^5	R^{12}	R^{13}
DM010	H	H	H
DM011	H	H	OH
DM012	OH	H	H
DM013	H	H	OCH ₃
DM014	H	H	N(CH ₃) ₂
DM015	H	-OCH ₂ CH ₂ O-	
DM016	H	H	OCH ₂ CH ₂ -N

20



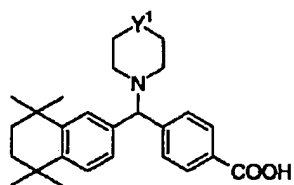
DM040

30

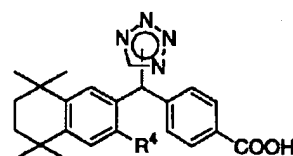
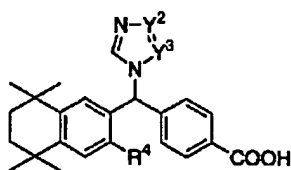
【0024】

【化4】

40

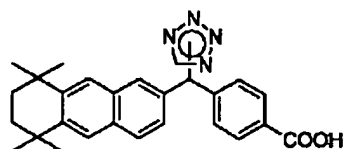


	Y ¹
DM020	CH ₂
DM021	O
DM022	NCH ₃



	R ⁴	Y ²	Y ³
DM030	H	C	N
DM032	H	C	C
DM130	CH ₃	C	N

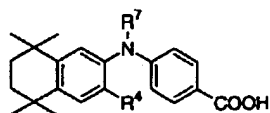
DM031 (TLC低極性異性体)
DM036 (TLC高極性異性体)



DM033 (TLC低極性異性体)

【0025】

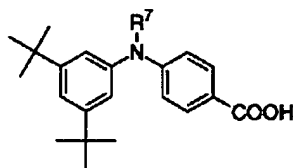
【化5】



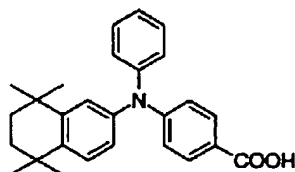
	R ⁴	R ⁷		R ⁴	R ⁷
DA010	H	H	DA040	H	CH ₂ C ₆ H ₅
DA011	H	CH ₃	DA041	H	CH ₂ C ₆ H ₄ - <i>p</i> -CH ₃
DA012	H	C ₂ H ₅	DA042	H	CH ₂ C ₆ H ₄ - <i>p</i> -CF ₃
DA013	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	DA045	H	CH ₂ C ₆ H ₄ - <i>p</i> -OC ₂ H ₅
DA014	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	DA046	H	CH ₂ C ₆ H ₄ - <i>o</i> -C ₆ H ₅
DA015	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	DA048	H	CH ₂ -2-C ₁₀ H ₇
DA016	H	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	DA112	CH ₃	C ₂ H ₅
DA017	H	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	DA113	CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇
DA018	H	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	DA114	CH ₃	<i>n</i> -C ₄ H ₉
DA020	H	CH ₂ C≡CH	DA120	CH ₃	CH ₂ C≡CH
DA021	H	CH ₂ CH=CH ₂	DA121	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂
DA022	H	<i>iso</i> -C ₃ H ₇	DA122	CH ₃	<i>iso</i> -C ₃ H ₇
DA023	H	<i>c</i> -C ₃ H ₅	DA123	CH ₃	<i>c</i> -C ₃ H ₇
DA024	H	CH ₂ (<i>c</i> -C ₃ H ₅)	DA124	CH ₃	CH ₂ (<i>c</i> -C ₃ H ₅)
DA025	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	DA125	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
DA028	H	CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	DA130	CH ₃	CH ₂ (<i>c</i> -C ₄ H ₇)
DA030	H	CH ₂ (<i>c</i> -C ₄ H ₇)	DA162	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅
DA036	H	CH ₂ (<i>c</i> -C ₆ H ₁₁)	DA163	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇

20

【0026】



	R ⁷
DA212	C ₂ H ₅
DA213	<i>n</i> -C ₃ H ₇
DA222	<i>iso</i> -C ₃ H ₇
DA223	<i>c</i> -C ₃ H ₅
DA224	CH ₂ (<i>c</i> -C ₃ H ₅)
DA230	CH ₂ (<i>c</i> -C ₄ H ₇)

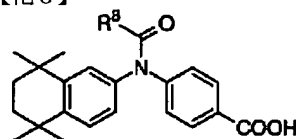


TA001

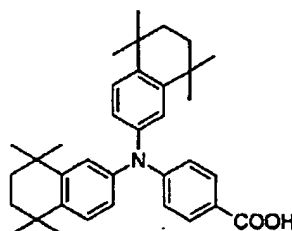
【0027】本明細書の実施例には、本発明の式(I)に包含される上記の好ましい化合物の製造方法が具体的に説明されている。従って、これらの製造方法において用いられた出発原料及び試薬、並びに反応条件などを適宜修飾ないし改変することにより、本発明の範囲に包含される化合物はいずれも製造可能である。もっとも、本発明の化合物の製造方法は、実施例に具体的に説明されたものに限定されることはない。

【0028】上記式(I)で示される本発明の化合物はレチノイドの生理作用を調節する作用を有している。本明

【化6】



	R ⁸
DA051	CH ₃
DA055	C ₆ H ₅
DA058	C ₆ H ₄ - <i>p</i> -COOH



TA012

40

細書において「調節作用」という用語又はその類似語は、作用の増強又は抑制を含めて最も広義に解釈する必要がある。本発明の化合物が増強作用又は抑制作用のいずれを有するかは、本明細書の試験例に具体的に示した方法に従って容易に検定可能である。

【0029】上記式(I)で示される本発明の化合物のうち、レチノイド作用増強性の化合物は、それ自体はレチノイド様の作用を実質的に有していないか、あるいは微弱又は中程度のレチノイド様作用を有しているが、本発明の化合物をレチノイン酸などのレチノイドと共存させ

50

た場合には、レチノイドの生理活性（代表的なものとして細胞分化作用、細胞増殖促進作用、及び生命維持作用など）を顕著に増強できるという特徴を有している。いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、本発明の化合物自体がレチノイド作用を有する場合には、その作用は相乗的作用である。

【0030】従って、レチノイン酸やレチノイン酸様の生物活性を有する化合物（例えば、4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)carbamoyl]benzoic acid: Am80など）を包含するレチノイドを、
10 ビタミンA欠乏症；上皮組織の角化症、乾癬などの皮膚疾患；アレルギー疾患；リウマチなどの免疫性疾患；骨粗鬆症、骨折などの骨疾患；アルツハイマー；ハンチントン舞踏病；白血病又は癌などの疾患の予防及び／又は治療のための医薬として投与する場合には、本発明の化合物を該レチノイドの作用増強剤として用いることができる。

【0031】また、レチノイドを上記疾患の治療及び／又は予防のために投与しない場合においても、本発明の化合物は生体内に既に存在するレチノイン酸の作用を増強するので、上記疾患の治療及び／又は予防の目的で本発明の化合物自体を投与することも可能である。さらに、本発明の化合物は、レチノイドに対しての作用増強効果のみならず、細胞の核内に存在する核内レセプター・スーパーファミリー（Evans, R.M., Science, 240, p.889, 1988）に属するレセプター（核内レセプター）
20 にリガンドとして結合して生理作用を発揮する生理活性物質、例えば、ステロイド化合物、ビタミンD₃などのビタミンD化合物、又はチロキシンなどの作用増強に用いることもできる。例えば、糖尿病、動脈硬化症、高脂血症、高コレステロール血症、骨疾患、リウマチ、又は免疫性疾患などの疾患の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。もっとも、本発明の化合物の用途は上記に具体的に説明した用途に限定されることはない。

【0032】また、上記式(I)で示される本発明の化合物のうち、レチノイド作用抑制性の化合物は、レチノイドの生理作用（代表的なものとして細胞分化作用、細胞増殖作用、及び生命維持作用など）を顕著に抑制する作用を有している。さらに、上記の化合物は、細胞の核内に存在する核内レセプター・スーパーファミリーに属するレセプターに結合して生理活性を発現する物質、例えば、ステロイド化合物、ビタミンD₃などのビタミンD化合物、又はチロキシンやリガンド不明のオーファンレセプターなどの作用を抑制することができる。従って、レチノイド作用抑制性の化合物は、例えば、これらの生理活性物質の作用発現の調節に用いることができ、核内レセプター・スーパーファミリーに属する核内レセプター
40

の1又は2以上が関与する生物作用の異常を伴う疾患の予防及び／又は治療に用いることができる。

【0033】本発明の化合物を医薬として用いる場合には、上記一般式(I)の化合物若しくは生理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物から選ばれる1種または2種以上の物質をそのまま投与してもよいが、好ましくは、上記の物質の1種または2種以上を有効成分として含む経口用あるいは非経口用の医薬組成物を当業者に利用可能な製剤用添加物を用いて製造して投与することが好ましい。また、レチノイン酸などのレチノイドを有効成分として含む医薬に上記の物質の1種または2種以上を配合して、いわゆる合剤の形態の医薬組成物として用いることもできる。

【0034】経口投与に適する医薬用組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、及びシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、注射剤、点滴剤、坐剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、軟膏剤、クリーム剤、及び貼付剤等を挙げることができる。上記の医薬組成物の製造に用いられる薬理学的及び製剤学的に許容しうる製剤用添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を挙げることができる。

【0035】本発明の医薬の投与量は特に限定されず、レチノイン酸などのレチノイドを有効成分として含む医薬と本発明の医薬とを併用してレチノイドの作用を調節する場合、あるいは、レチノイドを含む医薬を併用せずに、生体内に既に存在するレチノイン酸の作用調節のために本発明の医薬を投与する場合など、あらゆる投与方法において適宜の投与量が容易に選択できる。例えば、経口投与の場合には成人一日あたり0.01～1,000 mg程度の範囲で用いることができる。レチノイドを有効成分として含む医薬と本発明の医薬とを併用する場合には、レチノイドの投与期間中、及び／又はその前若しくは後の期間のいずれにおいても本発明の医薬を投与することが可能である。

【0036】

【実施例】以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例の範囲に限定されることはない。以下の実施例で採用された製造方法をスキーム1からスキーム8に示す。スキーム中の化合物番号は、前記の好ましい化合物の化合物番号及び実施例中の化合物番号に対応している。

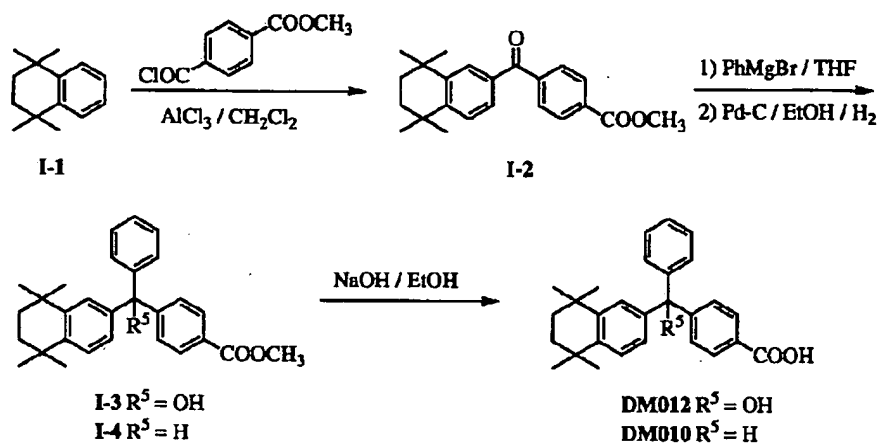
【0037】

【化7】

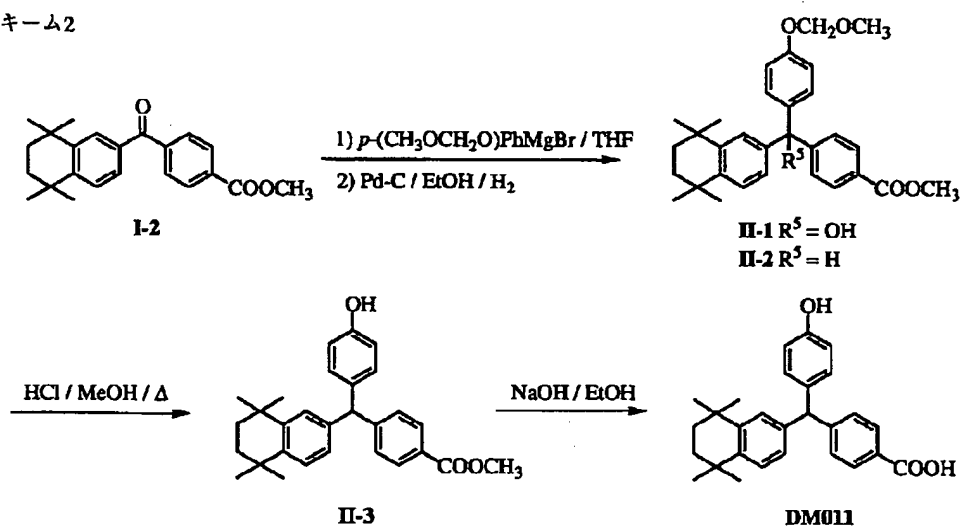
15

16

スキーム1

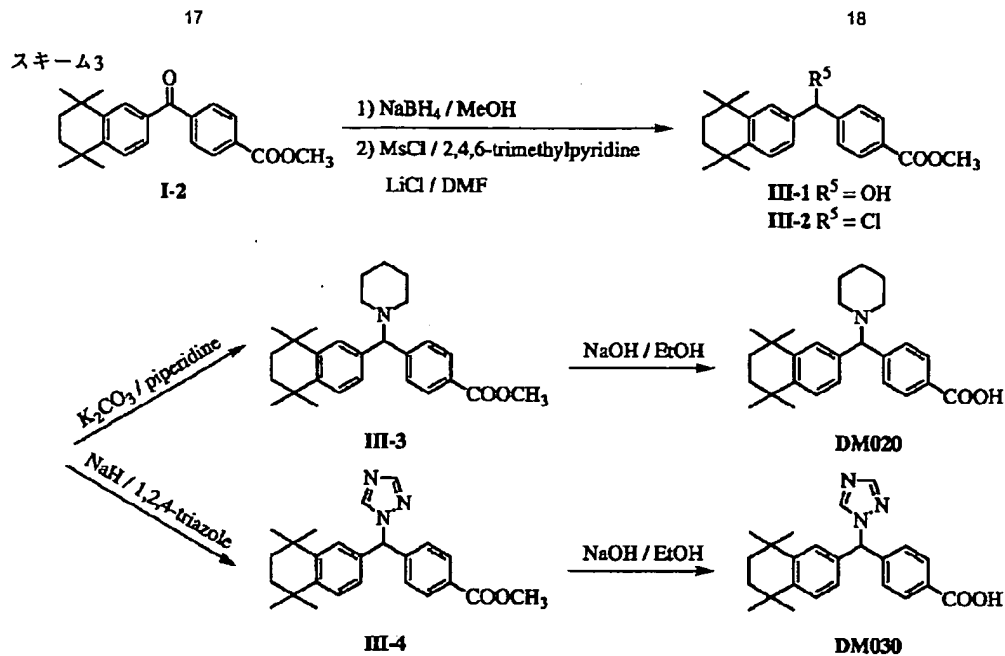


スキーム2



【0038】

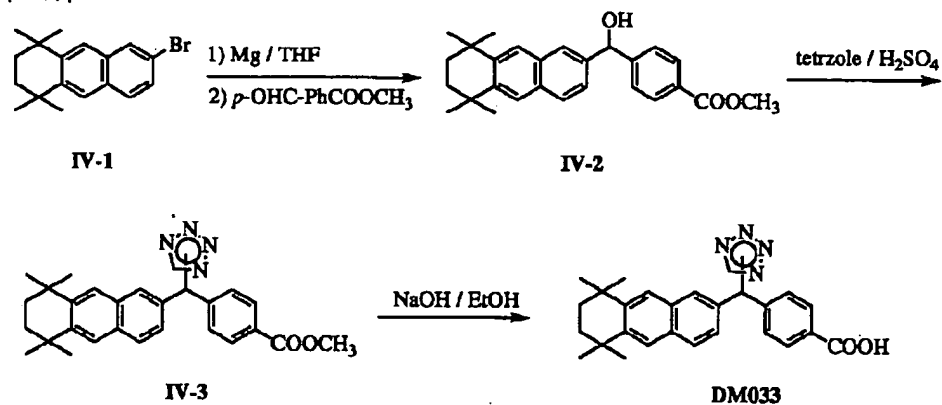
【化8】



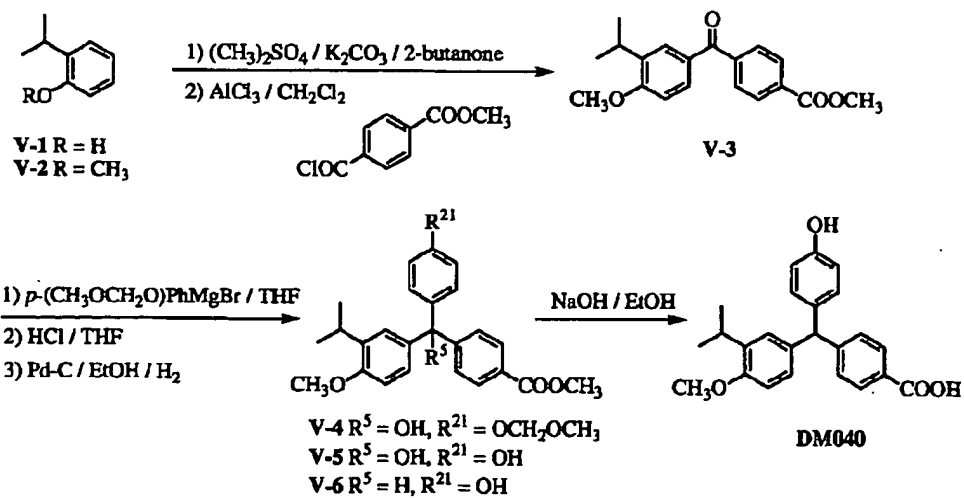
【0039】

スキーム4

【化9】



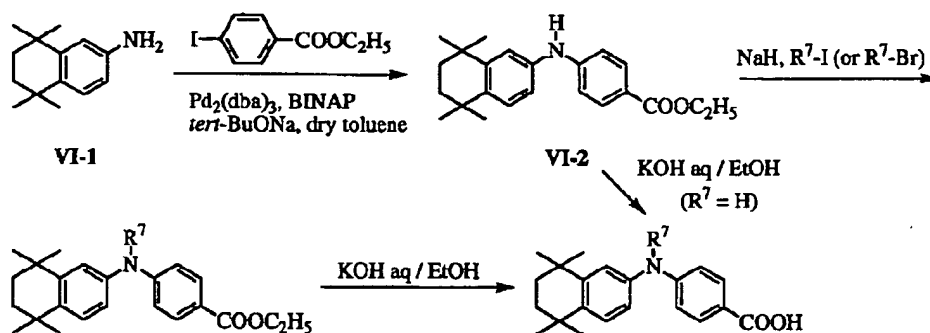
スキーム5



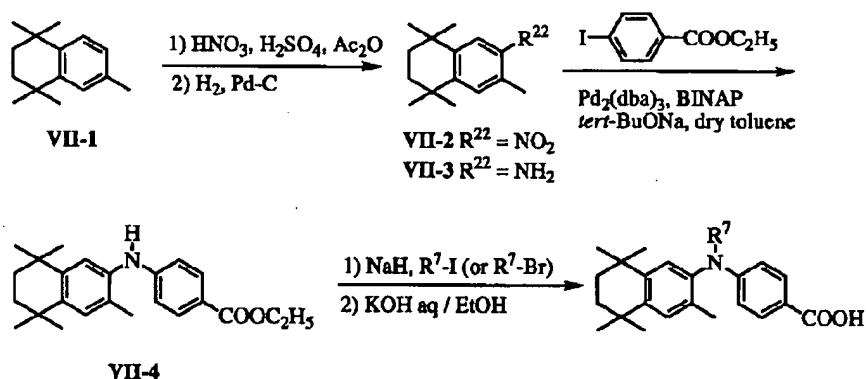
【0040】

【化10】

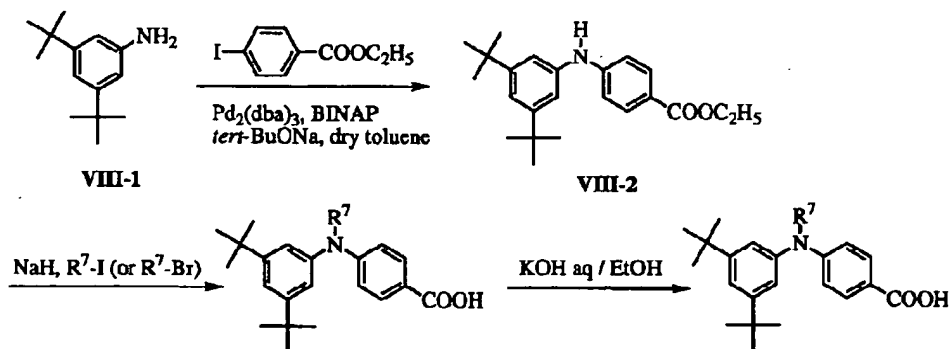
スキーム6



スキーム7



スキーム8



【0041】例1：4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-
-テトラメチルナフタレン-2-イル)フェニルメチル]

安息香酸(DM010)の製造(スキーム1)

5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン
(I-1、10.0 g)とモノメチルテレフタル酸クロライド
(10.0 g)の塩化メチレン(100 ml)溶液に、室温にて
塩化アルミニウム(14.3 g)をゆっくりと加えた後、室
温下で3時間攪拌した。反応混合物を氷を含む塩酸水溶

液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。減圧下で溶媒を留
去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-
ヘキサン：酢酸エチル=4:1)により精製し、4-[(5,6,
7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2
-イル)カルボニル]安息香酸メチルエステル(化合物
I-2、11.2 g)を得た。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.15(2H, d, J=8 Hz), 7.83
(2H, d, J=8 Hz), 7.79(1H, d, J=2 Hz), 7.54(1H, d

d, J=8, 2 Hz), 7.41 (1H, d, J=8 Hz), 3.95 (3H, s), 1.73 (4H, s), 1.32 (6H, s), 1.29 (6H, s).

【0042】化合物I-2 (4.99 g)の無水THF 溶液 (30 ml)を窒素雰囲気下 0℃に冷却し、プロモベンゼンのグリニャール溶液 (1M THF溶液, 14.3 ml)をゆっくり滴下した。氷浴をはずして室温で40分間攪拌し、反応溶液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。減圧下に溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル= 5:1)により精製し、4-[フェニル-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) ヒドロキシルメチル]安息香酸メチルエステル(I-3, 4.45 g)を得た。

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) 7.96 (2H, d, J=8 Hz), 7.42 (2H, d, J=8 Hz), 7.37-6.81 (8H, m), 3.89 (3H, s), 2.85 (1H, s), 1.66 (4H, s), 1.27 (6H, s), 1.14 (6H, s).

【0043】化合物I-3 (4.0 g)のエタノール溶液 (220 ml)にPd-C (0.5 g)を加え、水素雰囲気下に室温で46時間攪拌した。反応液をセライトを通してろ過した後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣を石油エーテルで再結晶して、4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) フェニルメチル]安息香酸メチルエステル (I-4, 1.47 g)を得た。

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) 7.94 (2H, d, J=8 Hz), 7.44-6.69 (10H, m), 5.51 (1H, s), 3.89 (3H, s), 1.66 (4H, s), 1.26 (6H, s), 1.16 (6H, s).

【0044】化合物I-4 (1.30 g)のエタノール溶液 (60 ml)に、3.5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4.5 ml)を加え、60℃で1.5時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に水を加えて0℃に冷却しながら6 N 塩酸で酸性にした。析出した結晶をろ別し、乾燥後、石油エーテルで洗浄してDM010 (0.59 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.98 (2H, d, J=8 Hz), 7.30-7.16 (6H, m), 7.09 (2H, d, J=7 Hz), 7.01 (1H, d, J=2 Hz), 6.79 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 5.50 (1H, s), 1.65 (4H, s), 1.25 (6H, s), 1.16 (6H, s).

【0045】例2：4-[4-ヒドロキシフェニル-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) メチル]安息香酸(DM011)の製造 (スキーム2) 氷冷下、化合物I-2 (8.10 g)の無水THF 溶液 (50 ml)に、別途調製した1-プロモ-4-メトキシメトキシベンゼン(5.0 g)のグリニャール溶液 (THF, 20 ml)をゆっくりと滴下した後、室温で2時間攪拌した。反応溶液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル= 3:1)により精製し、化合物II-1 (7.50 g)を得た。

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) 7.97 (2H, d, J=8 Hz), 7.40 (2H, d, J=8 Hz), 7.3-6.8 (7H, m), 5.18 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.47 (3H, s), 2.75 (1H, s), 1.69 (4H,

s), 1.25 (6H, s), 1.15 (6H, s).

【0046】化合物II-1 (1.81 g)のエタノール溶液 (100 ml)にPd-C (0.45 g)を加え、水素雰囲気下に室温で8.5時間攪拌した。反応溶液をセライトを通してろ過した後、減圧下で溶媒を留去して化合物II-2 (0.76 g)を得た。

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) 7.93 (2H, d, J=8 Hz), 7.53-6.69 (7H, m), 7.18 (2H, d, J=8 Hz), 5.46 (1H, s), 5.15 (2H, s), 3.89 (3H, s), 3.47 (3H, s), 1.66 (4H, s), 1.26 (6H, s), 1.16 (6H, s).

【0047】化合物II-2 (0.75 g)のメタノール溶液 (60 ml)に、濃塩酸2滴を加え、40-50℃に加熱して9.5時間攪拌した。反応溶液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル= 3:1)により精製し、化合物II-3 (0.63 g)を得た。

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) 7.93 (2H, d, J=8 Hz), 7.37-6.62 (9H, m), 5.44 (1H, s), 5.20 (1H, br s), 3.89 (3H, s), 1.65 (4H, s), 1.25 (6H, s), 1.16 (6H, s).

【0048】化合物II-3 (0.60 g)のエタノール溶液 (10 ml)に、2.7 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)を加え、60℃で2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、0℃に冷却しながら6 N 塩酸を加えて混合物を酸性にした。析出した結晶をろ別し、水でよく洗浄した後、減圧下で乾燥した。この結晶をジエチルエーテル-石油エーテルから再結晶してDM011 (0.40 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.01 (2H, d, J=8 Hz), 7.22 (2H, d, J=8 Hz), 7.19 (1H, d, J=8 Hz), 7.00 (1H, d, J=2 Hz), 6.97 (2H, d, J=8 Hz), 6.79 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 6.76 (2H, d, J=8 Hz), 5.46 (1H, s), 1.66 (4H, s), 1.23 (6H, s), 1.16 (6H, s).

【0049】例3：4-[フェニル-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) ヒドロキシメチル]安息香酸(DM012)の製造 (スキーム1) 化合物I-3 (2.0 g)のエタノール溶液 (30 ml)に、水酸化ナトリウム (0.60 g)の水溶液 (5 ml)を加え、約50℃で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、塩酸水溶液で酸性にした。析出した結晶をろ別し、乾燥後、石油エーテルで洗浄してDM012 (1.2 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.88 (2H, d, J=8 Hz), 7.38-7.20 (8H, m), 7.15 (1H, d, J=2 Hz), 6.89 (1H, d, J=8, 2 Hz), 6.46 (1H, s), 1.65 (4H, s), 1.22 (6H, s), 1.10 (6H, s).

【0050】例4：4-[4-メトキシフェニル-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) メチル]安息香酸 (DM013)の製造 化合物I-2(例1参照)とp-プロモアニソールを出発原料とし、例1に記載の方法に従い、DM013を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 12.82 (1H, br s), 7.87 (2H, d, J=8 Hz), 7.24-7.18 (3H, m), 7.07 (1H, s), 7.03 (2H, d, J=8 Hz), 6.88 (2H, d, J=8 Hz), 6.83 (1H, d, J=8 Hz), 5.54 (1H, s), 3.72 (3H, s), 1.61 (4H, s), 1.21 (6H, s), 1.14 (3H, s), 1.13 (3H, s).

【0051】例5: 4-[4-ジメチルアミノフェニル-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)メチル]安息香酸(DM014)の製造

化合物I-2と4-ブロモ-N,N-ジメチルアニリンを出発原料とし、例1に記載の方法に従い、DM014を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.00 (2H, d, J=8 Hz), 7.24 (2H, d, J=8 Hz), 7.18 (1H, d, J=8 Hz), 7.03 (1H, d, J=2 Hz), 6.97 (2H, d, J=9 Hz), 6.81 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 6.68 (2H, d, J=9 Hz), 5.43 (1H, s), 2.92 (6H, s), 1.65 (4H, s), 1.25 (6H, s), 1.17 (3H, s), 1.16 (3H, s).

【0052】例6: 4-[3,4-メチレンジオキシフェニル-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)メチル]安息香酸(DM015)の製造
化合物I-2と4-ブロモ-1,2-(メチレンジオキシ)ベンゼンを出発原料とし、例1に記載の方法に従い、DM015を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.01 (2H, d, J=8 Hz), 7.23 (2H, d, J=8 Hz), 7.20 (1H, d, J=8 Hz), 7.01 (1H, d, J=2 Hz), 6.80 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 6.73 (1H, d, J=8 Hz), 6.59 (1H, d, J=2 Hz), 6.57 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 5.93 (2H, s), 5.44 (1H, s), 1.66 (4H, s), 1.26 (6H, s), 1.18 (3H, s), 1.17 (3H, s).

【0053】例7: 4-[4-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ]フェニル-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)メチル]安息香酸(DM016)の製造

化合物I-2と1-[2-(4-ブロモフェノキシ)エチル]ピロリジンを出发原料とし、例1に記載の方法に従ってDM016を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ + DMSO-d₆) 12.28 (1H, br s), 7.94 (2H, d, J=8 Hz), 7.18 (1H, d, J=8 Hz), 7.17 (2H, d, J=8 Hz), 7.03 (2H, d, J=9 Hz), 7.01 (1H, d, J=2 Hz), 6.85 (2H, d, J=9 Hz), 6.78 (1H, d, J=8, 2 Hz), 5.45 (1H, s), 4.48 (2H, t, J=5 Hz), 3.76 (2H, br s), 3.54 (1H, t, J=5 Hz), 3.11 (2H, br s), 2.14 (4H, br s), 1.66 (4H, s), 1.25 (6H, s), 1.17 (3H, s), 1.16 (3H, s).

【0054】例8: 4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)ピペリジノメチル]安息香酸(DM020)の製造(スキーム3)

化合物I-2 (5.0 g)のメタノール溶液(200 ml)に、室温で水素化ホウ素ナトリウム(0.60 g)をゆっくり加えた後、混合物を更に2時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、析出した結晶をろ別し、十分に水洗して化

合物III-1 (5.10 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.90 (2H, d, J=8 Hz), 7.47 (2H, d, J=8 Hz), 7.29 (1H, d, J=2 Hz), 7.25 (1H, d, J=8 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 5.82 (1H, d, J=3 Hz), 3.89 (3H, s), 2.34 (1H, d, J=3 Hz), 1.66 (4H, s), 1.23-1.26 (12H, m).

【0055】化合物III-1 (5.10 g)、2,4,6-トリメチルピリジン(2.1 g)、リチウムクロライド(0.74 g)の無水ジメチルホルムアミド(DMF)溶液(30 ml)に、室温でメタンスルフォニルクロライド(2.0 g)をゆっくりと加えた後、反応混合物を徐々に加温して約50℃で3時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、有機相を減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して化合物III-2 (2.4 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.02 (2H, d, J=8 Hz), 7.51 (2H, d, J=8 Hz), 7.30 (1H, d, J=2 Hz), 7.26 (1H, d, J=8 Hz), 7.09 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 6.11 (1H, s), 3.91 (3H, s), 1.67 (4H, s), 1.26 (6H, s), 1.23 (6H, s).

【0056】化合物III-2 (1.001 g)、ピペリジン(0.691 g)、炭酸カリウム(1.175 g)の無水DMF溶液(10 ml)を約90℃にて3時間攪拌した。反応溶液を冷却して氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。減圧下に溶媒を留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=8:1)により精製し、化合物III-3 (0.844 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.93 (2H, d, J=8 Hz), 7.48 (2H, d, J=8 Hz), 7.28 (1H, d, J=2 Hz), 7.14 (1H, d, J=8 Hz), 7.03 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 4.21 (1H, s), 3.87 (3H, s), 2.23 (4H, m), 1.62 (4H, s), 1.55 (4H, m), 1.42 (2H, m), 1.23 (6H, s), 1.21 (6H, s).

【0057】上記エステル(0.844 g)のエタノール溶液(10 ml)に5 N 水酸化ナトリウム水溶液(1.2 ml)を加えて50℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残査に水を加えて0℃に冷却しながら塩酸水溶液で中和した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を減圧濃縮して得られた残査を石油エーテルで再結晶し、DM020 (0.756 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.08 (2H, d, J=8 Hz), 7.64 (2H, d, J=8 Hz), 7.40 (1H, d, J=2 Hz), 7.20 (1H, d, J=8, 2 Hz), 7.17 (1H, d, J=8 Hz), 4.47 (1H, s), 2.59 (4H, m), 1.70 (4H, m), 1.61 (4H, s), 1.48 (2H, m), 1.21 (6H, s), 1.19 (6H, s).

【0058】例9: 4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)モルホリノメチル]安息香酸(DM021)の製造

化合物III-2とモルフォリンを出発原料とし、例8に記載の方法に従い、DM021を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.01 (2H, d, J=8 Hz), 7.55 (2H, d, J=8 Hz), 7.30 (1H, d, J=2 Hz), 7.17 (1H, d, J=8 Hz), 7.08 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 4.22 (1H, s), 3.72 (4H, m), 2.38 (4H, m), 1.62 (4H, s), 1.24 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.21 (6H, s).

【0059】例10: 4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]安息香酸(DM022)の製造
化合物III-2と1-メチルピペラジンを出発原料として、例8に記載の方法に従い、DM022を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.92 (2H, d, J=8 Hz), 7.37 (2H, d, J=8 Hz), 7.27 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.15 (1H, d, J=8 Hz), 7.08 (1H, dd, J=8, 1.5 Hz), 4.32 (1H, s), 2.87 (4H, br s), 2.55 (4H, br s), 2.52 (3H, s), 1.62 (4H, s), 1.21 (12H, s).

【0060】例11: 4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]安息香酸(DM030)の製造(スキーム3)

乾燥窒素雰囲気下で水素化ナトリウム(油中60%, 0.11 g)の無水DMF (20 ml)溶液に1,2,4-トリアゾール (0.17 g)を室温下に加え、約1時間攪拌した後、化合物III-2 (1.0 g)を加えた。この反応液を徐々に加熱し、約80℃で5時間攪拌した。反応混合物を冷却して氷水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製して化合物III-4 (0.81 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.05 (2H, d, J=8 Hz), 8.04 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.28 (1H, d, J=8 Hz), 7.18 (2H, d, J=8 Hz), 7.10 (1H, d, J=2 Hz), 6.90 (1H, d, J=8, 2 Hz), 6.73 (1H, s), 3.92 (3H, s), 1.67 (4H, s), 1.26 (6H, s), 1.20 (3H, s), 1.17 (3H, s).

【0061】化合物III-4 (0.80 g)のエタノール溶液(10 ml)に水酸化ナトリウム(0.24 g)の水溶液 (3 ml)を加え、この混合物を約50℃で3時間攪拌した。反応溶液を減圧下に濃縮し、残渣に水を加えて塩酸水溶液でpH 6とした後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧濃縮し、残渣を石油エーテルで洗浄してDM030 (0.53 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.09 (2H, d, J=8 Hz), 8.07 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=8 Hz), 7.19 (2H, d, J=8 Hz), 7.12 (1H, d, J=2 Hz), 6.89 (1H, d, J=8, 2 Hz), 6.75 (1H, s), 1.68 (4H, s), 1.27 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.17 (3H, s).

【0062】例12: 4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)-テトラゾイルメチル]安息香酸(DM031およびDM036)の製造

化合物III-1 (3.0 g)の酢酸懸濁液 (50 ml)に1H-テトラゾール(1.87 g)、濃硫酸5滴を加えて室温で24時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶

液で中和し、酢酸エチルで抽出した。減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:クロロホルム=1:1ついで0:1)により精製して、4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)-テトラゾイルメチル]安息香酸メチルエステルの2種の異性体(TLC低極性エステル 0.810 gおよびTLC 高極性エステル 1.50 g)を得た。

【0063】低極性エステル:¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.57 (1H, s), 8.03 (2H, d, J=8 Hz), 7.31 (2H, d, J=8 Hz), 7.31 (1H, s), 7.29 (1H, d, J=8 Hz), 7.19 (1H, d, J=2 Hz), 7.01 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 3.91 (3H, s), 1.66 (4H, s), 1.25 (6H, s), 1.19 (3H, s), 1.18 (3H, s).

高極性エステル:¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.44 (1H, s), 8.06 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.32 (1H, d, J=8 Hz), 7.15 (2H, d, J=8 Hz), 7.10 (1H, d, J=2 Hz), 7.05 (1H, s), 6.87 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 3.93 (3H, s), 1.68 (4H, s), 1.27 (6H, s), 1.21 (3H, s), 1.16 (3H, s).

【0064】上記低極性エステル (0.622 g)のエタノール溶液 (10 ml)に5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml)を加え、50℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加えて0℃に冷却しなから塩酸水溶液を加えて酸性とした。この混合物を酢酸エチルで抽出して有機相を減圧濃縮し、得られた残渣を石油エーテルで再結晶して、DM031 (0.226 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.59 (1H, s), 8.10 (2H, d, J=8 Hz), 7.35 (2H, d, J=8 Hz), 7.33 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=8 Hz), 7.21 (1H, d, J=2 Hz), 7.03 (1H, d, J=8, 2 Hz), 1.66 (4H, s), 1.26 (6H, s), 1.20 (3H, s), 1.19 (3H, s).

【0065】上記高極性エステル(1.40 g)を同様にして加水分解することによりDM036 (1.10 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ + DMSO-d₆) 8.57 (1H, s), 8.07 (2H, d, J=8 Hz), 7.32 (1H, d, J=8 Hz), 7.17 (2H, d, J=8 Hz), 7.11 (1H, d, J=2 Hz), 7.09 (1H, s), 6.89 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 1.68 (4H, s), 1.27 (6H, s), 1.21 (3H, s), 1.17 (3H, s).

【0066】例13: 4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)-(イミダゾール-1-イル)メチル]安息香酸(DM032)の製造

化合物III-2とイミダゾールを出発原料とし、例11に記載の方法に従い、DM032を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.95 (2H, d, J=8 Hz), 7.66 (1H, s), 7.33 (1H, d, J=8 Hz), 7.22 (2H, d, J=8 Hz), 7.12 (2H, br s), 6.97 (1H, s), 6.90 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 6.87 (1H, s), 1.63 (4H, s), 1.22 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.14 (3H, s).

【0067】例14: 4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルアントラセン-2-イル)-テトラゾイルメチル]安息香酸(DM033)の製造(スキーム4)

p-ホルミル安息香酸メチルエステル (6.2 g)の無水THF溶液 (30 ml)に、別途調製した2-ブロモ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルアントラセン(IV-1, 10 g)のグリニャール溶液 (THF, 30 ml)を氷冷下に約1時間かけて滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、氷水中に注いで酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧濃縮し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル= 3:1)により精製して化合物IV-2 (6.5 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.98 (2H, d, J=8 Hz), 7.75 (2H, d, J=8 Hz), 7.73 (1H, d, J=2 Hz), 7.68 (1H, d, J=8 Hz), 7.48 (2H, d, J=8 Hz), 7.26 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 5.98 (1H, d, J=3 Hz), 3.88 (3H, s), 2.42 (1H, d, J=3 Hz), 1.76 (4H, s), 1.38 (6H, s), 1.37 (6H, s)。

【0068】化合物IV-2 (0.502 g)の酢酸溶液 (2 ml)に1H-テトラゾール (0.131 g)、濃硫酸1滴を加えて室温で17時間攪拌した。反応溶液を氷水中に注ぎ、析出してきた固体をろ過して乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル= 5:1)により精製し、化合物IV-3 (TLC 低極性異性体, 0.212g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.60 (1H, s), 8.04 (2H, d, J=8 Hz), 7.77 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=8 Hz), 7.71 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=2 Hz), 7.50 (1H, s), 7.33 (2H, d, J=8 Hz), 7.26 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 3.91 (3H, s), 1.75 (4H, s), 1.37 (6H, s), 1.36 (6H, br s)。

【0069】化合物IV-3 (0.197 g)のエタノール (5 ml)溶液に5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 ml)を加え、50℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残査に水を加えて0℃に冷却しながら塩酸水溶液を加えて酸性とした。混合物を酢酸エチルで抽出し、得られた残査を石油エーテルで再結晶して、DMO33 (0.190 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.60 (1H, s), 8.06 (2H, d, J=8 Hz), 7.77 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=8 Hz), 7.71 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=2 Hz), 7.51 (1H, s), 7.31 (2H, d, J=8 Hz), 7.26 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 1.75 (4H, s), 1.37 (6H, s), 1.36 (6H, br s)。

【0070】例15：4-[4-ヒドロキシフェニル-(3-イソプロピル-4-メトキシフェニル)メチル]安息香酸(DMO 40)の製造(スキーム5)

アルゴン雰囲気下、o-イソプロピルフェノール(V-1, 25.67 g)、炭酸カリウム(77.32 g)の無水2-ブタノン溶液 (300 ml)に、ジメチル硫酸 (27 ml)をゆっくり滴下した後、約70℃で10時間攪拌した。反応溶液を冷却後に濾過して、濾液を減圧濃縮し、得られた残査に1 N 水酸化ナトリウム水溶液(150 ml)を加えた。混合物を室温で12時間攪拌した後、ジクロロメタンで抽出した。有機相を

減圧濃縮し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル= 7:1)により精製して、化合物V-2 (25.94 g)を油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.21 (1H, dd, J=7.5, 1.7 Hz), 7.15 (1H, ddd, J=8, 7.5, 1.7 Hz), 6.92 (1H, dd, J=7.5, 7.5, 1 Hz), 6.84 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 3.82 (3H, s), 3.32 (1H, m, J=7 Hz), 1.21 (6H, d, J=7 Hz)。

【0071】化合物V-2 (17.23 g)、モノメチルテレフタル酸クロリド (25.44 g)の無水ジクロロメタン溶液 (300 ml)に、水冷下で塩化アルミニウム(23.61 g)をゆっくり加え、この混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を氷を含む塩酸水溶液中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。減圧下に溶媒を留去し、残査をn-ヘキサンから再結晶して化合物V-3 (23.31 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.80-7.78 (3H, m), 7.63 (1H, dd, J=8.5, 2.5 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.5 Hz), 3.96 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.34 (1H, m, J=7 Hz), 1.21 (6H, d, J=7 Hz)。

【0072】化合物V-3 (2.0 g)の無水THF溶液 (25 ml)に、別途調製した1-ブロモ-4-メトキシメトキシベンゼン(1.52 g)のグリニャール溶液 (THF, 6 ml)を氷冷下でゆっくりと滴下した後、混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出して減圧下に溶媒を留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル= 5:1 ~ 3:1)で精製して化合物V-4 (0.88 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.91 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 6.73 (1H, d, J=8.8 Hz), 5.15 (2H, s), 3.89 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.26 (1H, m, J=7 Hz), 2.85 (1H, s), 1.11 (6H, d, J=7 Hz)。

【0073】化合物V-4 (0.80 g)のTHF溶液 (10 ml)に濃塩酸 (3 滴)を加え、約50℃で5時間攪拌した。反応溶液を冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機相を減圧濃縮し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル= 2:1)で精製して化合物V-5 (0.49 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.95 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.79 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.90 (1H, dd, J=8.5, 2.5 Hz), 6.76 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.73 (1H, d, J=8.5 Hz), 5.68 (1H, s), 3.90 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.25 (1H, m, J=7 Hz), 2.85 (1H, s), 1.10 (6H, d, J=7 Hz)。

【0074】化合物V-5 (0.14 g)のエタノール溶液 (13 ml)にPd-C (0.05 g)を加え、水素雰囲気下で2時間攪拌した。活性炭を通して反応溶液を濾過し、減圧下に溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製して化合物V-6 (0.11 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.94 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.18 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.94 (3H, m), 6.72 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 6.75 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.74 (1H, d, J=8.5 Hz), 5.46 (1H, s), 5.25 (1H, s), 3.89 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.25 (1H, m, J=7 Hz), 1.12 (6H, d, J=7 Hz).

【0075】化合物V-6 (0.06 g)のエタノール溶液 (7 ml) に1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml)を加え、約50 °Cで6時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残査に水を加え、0 °Cに冷却しながら塩酸水溶液を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。得られた残査をジエチルエーテル-石油エーテルで再結晶してDM040 (0.04 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.94 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.95 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.81 (1H, dd, J=8.5, 2.5 Hz), 6.76 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.73 (1H, d, J=8.5 Hz), 5.43 (1H, s), 3.79 (3H, s), 3.24 (1H, m, J=7 Hz), 1.12 (6H, d, J=7 Hz).

【0076】例16: 4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]安息香酸 (DM130)の製造
4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)カルボニル]安息香酸メチルエステル (5.0 g)をテトラヒドロフラン (250 ml)とメタノール (100 ml)の混合溶液に溶解し、室温にて、原料が消失するまで水素化ホウ素ナトリウムを加える。原料消失後、反応混合物を氷水中に注ぎ、エーテルで抽出した。有機相を減圧濃縮することにより、定量的に還元体を得た。これをテトラヒドロフラン (250 ml)に溶解し、水冷下、塩酸ガスを吹き込みながら、24時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残査をn-ヘキサンより再結晶を繰り返すことにより、4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)クロロメチル]安息香酸メチルエステル (4.0 g)の結晶を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.02 (2H, d, J=8 Hz), 7.47 (2H, d, J=8 Hz), 7.30 (1H, s), 7.07 (1H, s), 6.30 (1H, s), 3.91 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.65 (4H, s), 1.27 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.15 (3H, s).

【0077】4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)クロロメチル]安息香酸メチルエステルと1,2,4-トリアゾールを出発原料とし、例11に記載の方法に従い、DM130を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.11 (2H, d, J=8 Hz), 8.08 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.12 (2H, d, J=8 Hz), 6.93 (1H, s), 6.67 (1H, s), 2.17 (3H, s), 1.62 (4H, br s), 1.27 (3H, s), 1.27 (3H, s),

1.08 (3H, s), 1.01 (3H, s).

【0078】例17: 4-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]安息香酸 (DA010)の製造 (スキーム6)

6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4-テトラメチルナフタレン (VI-1, 1.214 g, 5.97 mmol)、4-ヨード安息香酸エチル (1.622 g, 5.87 mmol)及びtert-BuONa (600 mg)を無水トルエン 60 mlに溶かし、アルゴン置換下、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) 97.0 mg、(R)-BINAP 158 mgを入れ、80°Cで加熱した。1時間後、室温まで冷やし、水 200 mlにあげエーテルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水、濃縮後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=19:1)により精製して、4-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]安息香酸エチルエステル (VI-2)を1.0 g (48%)得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.91 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.27 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.10 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.96 (1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 6.94 (2H, d, J=9.2 Hz), 4.33 (2H, q, J=7.0 Hz), 1.69 (4H, s), 1.37 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.28 (6H, s), 1.27 (6H, s).

【0079】化合物VI-2 (118 mg)をエタノール (4 ml)に溶かし、20% KOH 水溶液 (0.5 ml)を加えて還流した。原料消失後、反応液を1 N 塩酸 30 mlにあげ塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水、濃縮して白色結晶 109 mg (定量的)として DA010を得た。

pale colored prisms (酢酸エチル-n-ヘキサン); mp 277 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ + DMSO-d₆) 7.89 (2H, dt, J=1.0, 8.8 Hz), 7.25 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.10 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J=2.6, 8.4 Hz), 6.97 (2H, dt, J=1.8, 8.8 Hz), 6.78 (1H, br s), 1.69 (4H, s), 1.28 (6H, s), 1.27 (6H, s)

Anal. Calcd for C₂₁H₂₅NO₂: C: 77.98%, H: 7.79%, N: 4.33%; Found C: 78.02%, H: 8.01%, N: 4.29%.

【0080】例18: 4-[N-メチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]安息香酸 (DA011)の製造 (スキーム6)

4-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]安息香酸エチルエステル (VI-2) 242 mgをDMF 2 mlに溶かし、DMF (2 ml)に懸濁させたNaH (145 mg)を加えた。その後ヨウ化メチル (1.5 ml)を加え、室温で攪拌した。TLCで原料消失を確認した後、反応液を水 (50 ml)にあげ塩化メチレンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水、濃縮後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1)にて精製し、4-[N-メチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフ

タレン-2-イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル 269 mg (定量的) を得た。

Colorless needles (n-ヘキサン); mp 131 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.86 (2H, dd, J=2.2, 9.16 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.95 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 6.74 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 4.32 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.34 (3H, s), 1.70 (4H, s), 1.36 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.30 (6H, s), 1.25 (6H, s)

Anal. Calcd for C₂₄H₃₁NO₂, C: 78.86%, H: 8.55%, N: 3.83%; Found C: 78.88%, H: 8.68%, N: 3.78%

【0081】上記エステル体 367 mg をエタノール 5 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 1 ml を加えて還流した。

原料消失後、反応液を 1 N 塩酸 50 ml にあけ塩化メチレンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水、濃縮して白色結晶 334.5 mg (定量的) として DA011 を得た。

colorless powders (n-ヘキサン); mp 252 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.92 (2H, dd, J=1.8, 9.2 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.17 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J=2.6, 8.4 Hz), 6.76 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 3.38 (3H, s), 1.73 (4H, s), 1.33 (6H, s), 1.28 (6H, s).

Anal. Calcd for C₂₂H₂₇NO₂, C: 78.30%, H: 8.07%, N: 4.15%; Found C: 78.16%, H: 8.14%, N: 4.16%.

【0082】例19: 4-[N-エチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸 (DA012) の製造

4-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル (VI-2) 249 mg を DMF (5 ml) に溶かし、DMF (5 ml) に懸濁させた NaH (134 mg) を加えた。その後ヨウ化エチル (3 ml) を加え、室温で攪拌した。TLC で原料消失を確認した後、反応液を水 (50 ml) にあけ塩化メチレンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水、濃縮後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=10:1) にて精製し、4-[N-エチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル 269 mg (定量的) を得た。

Colorless needles (n-ヘキサン); mp 88.5 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.83 (2H, dd, J=1.8, 9.2 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.10 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.2, 8.1 Hz), 6.65 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 4.31 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.76 (2H, q, J=7.0 Hz), 1.70 (4H, s), 1.35 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.30 (6H, s), 1.24 (6H, s), 1.24 (3H, t, J=7.3 Hz)

Anal. Calcd for C₂₅H₃₃NO₂, C: 79.11%, H: 8.76%, N: 3.69%; Found C: 78.84%, H: 8.86%, N: 3.40%

【0083】上記エステル体 (270 mg) をエタノール (8 ml) に溶かし、20% KOH 水溶液 2 ml を加えて還流し

た。原料消失後、反応液を 1 N 塩酸 (40 ml) にあけ塩化メチレンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水、濃縮して白色結晶 251 mg (定量的) として DA012 を得た。

colorless powders (n-ヘキサン- 塩化メチレン); mp 256 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.88 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.33 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.11 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.65 (2H, d, J=9.2 Hz), 3.77 (2H, q, J=7.3 Hz), 1.70 (4H, s), 1.31 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.25 (3H, t, J=7.0 Hz)

Anal. Calcd for C₂₃H₂₉NO₂, C: 78.59%, H: 8.32%, N: 3.99%; Found C: 78.81%, H: 8.23%, N: 4.09%.

【0084】例20: 4-[N-n-プロピル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸 (DA013) の製造

4-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル (VI-2) 252 mg を DMF (5 ml) に溶かし、DMF (5 ml) に懸濁させた NaH (135 mg) を加えた。その後ヨウ化n-プロピル (3 ml) を加え、室温で攪拌した。TLC で原料消失を確認した後、反応液を水 (30 ml) にあけ塩化メチレンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水、濃縮後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=20:1) にて精製し、白色結晶 282 mg (99.6%) を得た。

Colorless powder (n-ヘキサン); mp 114 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.83 (2H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.10 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.6 Hz, 8.4 Hz), 6.64 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 4.31 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.63 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.71 (2H, hex, J=7.3 Hz), 1.70 (4H, s), 1.35 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.31 (6H, s), 1.25 (6H, s), 0.94 (3H, t, J=7.3 Hz)

Anal. Calcd for C₂₆H₃₅NO₂, C: 79.34%, H: 8.96%, N: 3.56%; Found C: 79.21%, H: 8.75%, N: 3.48%.

【0085】上記エステル体 (282 mg) をエタノール (8 ml) に溶かし、20% KOH 水溶液 (2 ml) を加えて還流した。原料消失後、反応液を 1 N 塩酸 (50 ml) にあけ、塩化メチレンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水、濃縮して白色結晶 262 mg (定量的) として DA013 を得た。

Colorless powder (n-ヘキサン); mp 235.5 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.87 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.33 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.11 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.6 Hz, 8.4 Hz), 6.63 (2H, d, J=9.2 Hz), 3.63 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.67-1.76 (2H, m), 1.70 (4H, s), 1.31 (6H, s), 1.25 (6H, s), 0.94 (3H, t, J=7.7 Hz)

Anal. Calcd for C₂₄H₃₁NO₂, C: 78.86%, H: 8.55%, N:

3.83%; Found C: 78.64%, H: 8.46%, N: 3.84%.

【0086】例21: 4-[N-n-ブチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸(DA014) の製造

4-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル(VI-2) とヨウ化n-ブチルを用いて、例20の方法に従ってDA014を合成した。

Colorless powder (n-ヘキサン-塩化メチレン); mp 216 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.87 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.10 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=6.6 Hz), 6.63 (2H, d, J=9.2 Hz), 3.67 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.70 (4H, s), 1.64-1.74 (2H, m), 1.37 (2H, hex, J=7.7 Hz), 1.31 (6H, s), 1.25 (6H, s), 0.94 (3H, t, J=7.3 Hz)

Anal. Calcd for C₂₅H₃₃N₂O₂, C: 79.11%, H: 8.76%, N: 3.69%; Found C: 79.23%, H: 8.68%, N: 3.71%.

【0087】例22: 4-[N-n-ペンチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸(DA015) の製造

4-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル(VI-2) とヨウ化n-ペンチルを用いて、例20の方法に従ってDA015を合成した。

Colorless powder (n-ヘキサン-塩化メチレン); mp 219-221 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.88 (2H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.11 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.6, 8.4 Hz), 6.63 (2H, dd, J=1.8, 9.2 Hz), 3.66 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.70 (4H, s), 1.66-1.70 (2H, m), 1.31 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.22-1.37 (4H, m), 0.89 (3H, t, J=7.0 Hz)

Anal. Calcd for C₂₆H₃₅N₂O₂, C: 79.34%, H: 8.97%, N: 3.56%; Found C: 79.05%, H: 8.95%, N: 3.44%.

【0088】例23: 4-[N-n-ヘキシル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸(DA016) の製造

4-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル(VI-2) とヨウ化n-ヘキシルを用いて、例20の方法に従ってDA016を合成した。

Colorless powder (n-ヘキサン-塩化メチレン); mp 199-200.5 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.87 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.10 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.6, 8.4 Hz), 6.63 (2H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 3.67 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.70 (4H, s), 1.65-1.70 (2H, m), 1.31 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.29-1.46 (6H, m), 0.88 (3H, t, J=7.0 Hz).

Anal. Calcd for C₂₇H₃₇N₂O₂, C: 79.56%, H: 9.15%, N: 3.44%; Found C: 79.53%, H: 8.94%, N: 3.14%.

【0089】例24: 4-[N-n-ヘプチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸(DA017) の製造

4-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル(VI-2) とヨウ化n-ヘプチルを用いて、例20の方法に従ってDA017を合成した。

10 Colorless powder (n-ヘキサン-塩化メチレン); mp 168 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.86 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.10 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 6.63 (2H, d, J=8.8 Hz), 3.66 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.70 (4H, s), 1.70 (2H, br m), 1.31 (6H, s), 1.25-1.31 (8H, br m), 1.25 (6H, s), 0.87 (3H, t, J=6.6 Hz)

Anal. Calcd for C₂₈H₃₉N₂O₂, C: 79.76%, H: 9.32%, N: 3.32%; Found C: 79.80%, H: 9.62%, N: 3.06%.

20 【0090】例25: 4-[N-n-オクチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸(DA018) の製造

4-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル(VI-2) とヨウ化n-オクチルを用いて、例20の方法に従ってDA018を合成した。

Colorless cotton (n-ヘキサン-塩化メチレン); mp 160 °C

30 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.87 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.10 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.92 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 6.63 (2H, d, J=9.2 Hz), 3.66 (2H, t, J=8.1 Hz), 1.70 (4H, s), 1.70 (2H, m), 1.31 (6H, s), 1.26 (10H, m), 1.25 (6H, s), 0.87 (3H, t, J=6.6 Hz)

Anal. Calcd for C₂₉H₄₁N₂O₂, C: 79.95%, H: 9.49%, N: 3.22%; Found C: 79.92%, H: 9.54%, N: 3.18%.

【0091】例26: 4-[N-(プロピン-3-イル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸(DA020) の製造

40 4-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル(VI-2) と臭化アセチレニルメチルを用いて、例20の方法に従ってDA020を合成した。

Colorless prisms (n-ヘキサン-塩化メチレン); mp 269-270 °C (dec.)

50 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.93 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 6.80 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 4.41 (2H, d, J=2.6 Hz), 2.29 (1H, t, J=2.2 Hz), 1.71 (4H, s), 1.31 (6H, s), 1.25 (6H, s)

【0092】例27: 4-[N-(プロペン-3-イル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸(DA021) の製造

4-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル(VI-2) と臭化アリルを用いて、例20の方法に従ってDA021を合成した。

Colorless powder (n-ヘキサン-塩化メチレン); mp 24-7-248 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.87 (2H, dd, J=1.8, 9.2 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.16 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J=2.2, 8.1 Hz), 6.71 (2H, dd, J=1.8, 9.2 Hz), 5.94 (1H, ddt, J=5.2, 10.3, 17.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J=1.5, 17.2 Hz), 5.22 (1H, dd, J=1.5, 10.3 Hz), 4.35 (1H, dd, J=1.8, 4.8 Hz), 1.70 (4H, s), 1.30 (6H, s), 1.24 (6H, s)

Anal. Calcd for C₂₄H₂₉N₂O₂, C: 79.30%, H: 8.04%, N: 3.85%; Found C: 79.08%, H: 8.18%, N: 4.15%.

【0093】例28: 4-[N-イソプロピル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸(DA022) の製造

4-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル(VI-2) 113 mg、および炭酸カリウム (89 mg)をヨウ化イソプロピルに溶かし、48時間環流した。反応液を水(30 ml)にあけ塩化メチレンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒留去後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=20:1)により精製して、13 mg (10%)を得た。

Colorless prisms (n-ヘキサン); mp 81°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.80 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 7.33 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.99 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.82 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 6.50 (2H, dd, J=2.6, 9.2 Hz), 4.35 (1H, hep, J=6.6 Hz), 4.29 (2H, q, J=7.0 Hz), 1.71 (4H, s), 1.33 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.31 (6H, s), 1.24 (6H, s), 1.14 (6H, d, J=6.6 Hz).

【0094】上記エステル体 (45 mg)をエタノール (4 ml)に溶かし、20% KOH 水溶液 (1ml)を加えて還流した。原料消失後、反応液を1N 塩酸 (30 ml)にあけ、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去して40 mg (98%) のDA022を得た。

Colorless powder (n-ヘキサン-塩化メチレン); mp 25-9 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.85 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.99 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.82 (1H, dd, J=2.2, 8.1 Hz), 6.51 (2H, d, J=9.2 Hz), 4.37 (1H, hep, J=6.6 Hz), 1.71 (4H, s), 1.32 (6H, s), 1.24 (6H, s), 1.15 (6H, d, J=6.6 Hz)

【0095】例29: 4-[N-シクロプロピル-N-(5,6,7,8-

テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸(DA023) の製造

シクロプロピルアミン (1 ml) と4-ヨード安息香酸エチル (407 mg) 及びtert-BuONa (180 mg) を無水トルエン (10 ml)に溶かし、アルゴン置換下、トリス(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム(0) (54 mg)、(R)-BINAP (102 mg)を加え、80°Cで加熱した。4時間後、室温まで冷まし、水 30 mlにあけエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水、濃縮後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=20:1)により精製して、4-(シクロプロピルアミノ) 安息香酸エチルエステルを 150 mg (56%) 得た。

Colorless needles (n-ヘキサン); mp 69 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.88 (2H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 6.74 (2H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 4.53 (1H, brs), 4.32 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.48 (1H, dtt, J=1.5, 2.6, 6.2 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.0 Hz), 0.79 (2H, ddd, J=4.4, 6.6, 7.0 Hz), 0.54 (2H, ddd, J=3.7, 4.8, 6.6 Hz)

Anal. Calcd for C₁₂H₁₅N₂O₂, C: 70.22%, H: 7.37%, N: 6.83%; Found C: 70.20%, H: 7.23%, N: 6.68%.

【0096】4-(シクロプロピルアミノ) 安息香酸エチルエステル (97 mg)、6-プロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4-テトラメチルナフタレン (121.5 mg) 及びtert-BuONa (67 mg)を無水トルエン (5 ml)に溶かし、アルゴン置換下、トリス(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム(0) (24 mg)、(R)-BINAP (40.5 mg)を加え、80°Cで加熱した。1.5時間後、室温まで冷却し、水 30 mlにあけ塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで脱水、濃縮後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=20:1)により精製し、4-[N-シクロプロピル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル 42 mg (20%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.86 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 7.29 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.02 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.93 (2H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 6.87 (dd, J=2.2, 8.1 Hz), 4.31 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.80 (1H, tt, J=3.7, 6.6 Hz), 1.70 (4H, s), 1.35 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.30 (6H, s), 1.24 (6H, s), 0.89 (2H, ddd, J=4.8, 6.2, 7.0 Hz), 0.63 (2H, ddd, J=3.7, 5.1, 7.0 Hz).

【0097】上記エステル体 (42 mg)をエタノール (2 ml)に溶かし、20% KOH 水溶液 (0.5 ml)を加えて還流した。2時間後、反応液を1N NaOH 水溶液 (30 ml)にあけエーテルで洗い、水層を濃塩酸で強酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水、濃縮して黄白色結晶 14 mg (35%)を得た。得られた結晶を活性炭処理をしたのち、再結晶により白色結晶としてDA023を得た。

Colorless prisms (n-ヘキサン- 塩化メチレン); mp 26
0-261 °C(dec.)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.89 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 7.30 (1H, d, J=8.43 Hz), 7.02 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 6.87 (2H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 2.82 (1H, tt, J=4.0, 7.0 Hz), 1.70 (4H, s), 1.31 (6H, s), 1.25 (6H, s), 0.90 (2H, ddd, J=5.1, 6.6, 7.0 Hz), 0.64 (2H, ddd, J=5.1, 5.5, 7.3 Hz)

【0098】例30: 4-[N-シクロプロピルメチル-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチルナフタレン-2- イル) アミノ] 安息香酸(DA024) の製造
4-[N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチルナフタレン-2- イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル(VI-2) と臭化シクロプロピルメチルを用いて、例20の方法に従ってDA024 を合成した。

Colorless prisms (n-ヘキサン- 塩化メチレン); mp 24
5 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.88 (2H, dd, J=1.8, 9.2 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.16 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.95 (1H, dd, J=2.2, 8.1 Hz), 6.68 (2H, dd, J=1.8, 9.2 Hz), 3.56 (2H, d, J=6.6 Hz), 1.70 (4H, s), 1.31 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.15-1.22 (1H, m), 0.50 (2H, ddd, J=4.4, 5.9, 8.1 Hz), 0.14 (2H, q, J=4.8 Hz)

Anal. Calcd for C₂₅ H₃₁ NO₂, C: 79.53%, H: 8.28%, N: 3.71%; Found C: 79.33%, H: 8.36%, N: 3.82%.

【0099】例31: 4-[N-イソブチル-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチルナフタレン-2- イル) アミノ] 安息香酸(DA025) の製造

4-[N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチルナフタレン-2- イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル(VI-2) とヨウ化イソブチルを用いて、例20の方法に従ってDA025 を合成した。

Colorless prisms (n-ヘキサン- 塩化メチレン); mp 23
2 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.85 (2H, dd, J=1.8, 9.2 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.12 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 6.67 (2H, d, J=9.2 Hz), 3.52 (2H, d, J=7.3 Hz), 2.08 (1H, 7th, J=7.0 Hz), 1.70 (4H, s), 1.30 (6H, s), 1.24 (6H, s), 0.96 (6H, d, J=6.6 Hz)

Anal. Calcd for C₂₅ H₃₃ NO₂, C: 79.11%, H: 8.76%, N: 3.69%; Found C: 79.10%, H: 8.81%, N: 3.65%.

【0100】例32: 4-[N-イソペンテニル-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチルナフタレン-2- イル) アミノ] 安息香酸(DA028) の製造

4-[N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチルナフタレン-2- イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル(VI-2) と臭化ペンテニルを用いて、例20の方法に従ってD

A028 を合成した。

Colorless prisms (n-ヘキサン- 塩化メチレン); mp 21
5 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.87 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 7.30 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.11 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 6.67 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 5.33 (1H, t, J=5.86 Hz), 4.29 (2H, d, J=5.49 Hz), 1.72 (3H, s), 1.70 (4H, s), 1.61 (3H, s), 1.30 (6H, s), 1.24 (6H, s)

【0101】例33: 4-[N-シクロブチルメチル-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチルナフタレン-2- イル) アミノ] 安息香酸(DA030) の製造

4-[N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチルナフタレン-2- イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル(VI-2) と臭化シクロブチルメチルを用いて、例20の方法に従ってDA030 を合成した。

Colorless needles (n-ヘキサン- 塩化メチレン); mp
232 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.85 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.07 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.89 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 6.60 (2H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 3.70 (2H, d, J=7.0 Hz), 2.74 (1H, 5th, J=7.7 Hz), 2.01 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.70 (4H, s), 1.66 (2H, m), 1.30 (6H, s), 1.24 (6H, s)

Anal. Calcd for C₂₆ H₃₃ NO₂, C: 79.75%, H: 8.50%, N: 3.58%; Found C: 79.82%, H: 8.53%, N: 3.61%.

【0102】例34: 4-[N-シクロヘキシルメチル-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチルナフタレン-2- イル) アミノ] 安息香酸(DA036) の製造

4-[N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチルナフタレン-2- イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル(VI-2) と臭化シクロヘキシルメチルを用いて、例20の方法に従ってDA036 を合成した。

Colorless cubes (n-ヘキサン- 塩化メチレン); mp 23
0-231 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.86 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.10 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.92 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 6.65 (2H, dd, J=9.2 Hz), 3.59 (2H, d, J=7.0 Hz), 1.75 (6H, m), 1.70 (4H, s), 1.31 (6H, s), 1.24 (6H, s), 1.16 (3H, m), 0.95 (2H, m)

Anal. Calcd for C₂₈ H₃₇ NO₂, C: 80.15%, H: 8.89%, N: 3.34%; Found C: 79.86%, H: 8.89%, N: 3.33%.

【0103】例35: 4-[N-ベンジル-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチルナフタレン-2- イル) アミノ] 安息香酸(DA040) の製造

4-[N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチルナフタレン-2- イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル(VI-2) と臭化ベンジルを用いて、例20の方法に従ってD
A040 を合成した。

Colorless powder (n-ヘキサン- 塩化メチレン); mp 27-273 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.84 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 7.32 (4H, d, J=4.8 Hz), 7.30 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.23-7.25 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 6.73 (2H, dd, J=1.8, 9.2 Hz), 5.00 (2H, s), 1.69 (4H, s), 1.29 (6H, s), 1.22 (6H, s)

Anal. Calcd for C₂₈H₃₁N₂O₂, C: 81.32%, H: 7.56%, N: 3.39%; Found C: 81.05%, H: 7.49%, N: 3.57%.

【0104】例36: 4-[N-(4-メチルベンジル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸(DA041) の製造

4-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル(VI-2) と臭化 (4-メチルベンジル) を用いて、例20の方法に従ってDA041 を合成した。

Colorless powder (n-ヘキサン- 塩化メチレン); mp 246-248 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.83 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 7.30 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.20 (2H, d, J=6.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 6.73 (2H, dd, J=2.9, 9.2 Hz), 4.96 (2H, s), 2.32 (3H, s), 1.68 (4H, s), 1.29 (6H, s), 1.22 (6H, s)

Anal. Calcd for C₂₉H₃₃N₂O₂, C: 81.46%, H: 7.78%, N: 3.28%; Found C: 81.28%, H: 7.82%, N: 3.44%.

【0105】例37: 4-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)-N-(4-トリフルオロメチルベンジル) アミノ] 安息香酸(DA042) の製造

4-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル(VI-2) と臭化 (4-トリフルオロメチルベンジル) を用いて、例20の方法に従ってDA042 を合成した。

Colorless powder (n-ヘキサン); mp 209-210 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.86 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.19 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 6.70 (2H, d, J=8.8 Hz), 5.04 (2H, s), 1.69 (4H, s), 1.29 (6H, s), 1.22 (6H, s)

Anal. Calcd for C₂₉H₃₀N₂O₂F₃, C: 72.33%, H: 6.28%, N: 2.91%; Found C: 72.15%, H: 6.41%, N: 2.94%.

【0106】例38: 4-[N-(4-エトキシ-2,3,5,6-テトラフルオロベンジル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸(DA045) の製造

4-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル

(VI-2) と臭化 (ペンタフルオロベンジル) を用いて、例20の方法に従ってDA045 を合成した。

Colorless powder (n-ヘキサン- 塩化メチレン); mp 227-229 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.90 (2H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.26 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.98 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.87 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 6.75 (2H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 4.92 (2H, s), 4.22 (q, J=7.0 Hz), 1.66 (4H, s), 1.36 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.25 (6H, s), 1.16 (6H, s)

Anal. Calcd for C₃₀H₃₁F₄N₂O₂, C: 68.04%, H: 5.90%, N: 2.65%; Found C: 67.78%, H: 5.89%, N: 2.61%.

【0107】例39: 4-[N-(2-ビフェニルメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸(DA046) の製造

4-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル(VI-2) と臭化ビフェニルメチルを用いて、例20の方法に従ってDA046 を合成した。

Colorless prisms (n-ヘキサン- 塩化メチレン); mp 237-239 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.80 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.79-7.48 (1H, m), 7.35-7.44 (4H, m), 7.23-7.31 (6H, m), 7.15 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.98 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 6.64 (2H, d, J=9.2 Hz), 4.87 (2H, s), 1.68 (4H, s), 1.28 (6H, s), 1.19 (6H, s)

Anal. Calcd for C₃₄H₃₅N₂O₂, C: 83.40%, H: 7.21%, N: 2.86%; Found C: 83.11%, H: 7.50%, N: 2.75%.

【0108】例40: 4-[N-(2-ナフチルメチル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸(DA048) の製造

4-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル(VI-2) と臭化-2-ナフチルメチルを用いて、例20の方法に従ってDA048 を合成した。

Colorless powder (n-ヘキサン- 塩化メチレン); mp 233 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.84 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 7.78 (4H, m), 7.44 (3H, m), 7.31 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.27 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 6.79 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 5.15 (2H, s), 1.68 (4H, s), 1.28 (6H, s), 1.22 (6H, s)

Anal. Calcd for C₃₂H₃₃N₂O₂, C: 82.90%, H: 7.18%, N: 3.02%; Found C: 82.66%, H: 7.48%, N: 2.73%.

【0109】例41: 4-[N-アセチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸(DA051) の製造

4-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル(VI-2) 605 mgを無水トルエン (15 ml)に溶かし、塩化

アセチル (1 ml) を加えてアルゴン下で一晩還流した。溶媒を減圧留去し、残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1) により精製して、白色粗結晶を677 mg (定量的) 得た。

Colorless cubes (n-ヘキサン); mp 102 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.00 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.33 (2H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.15 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.95 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 4.36 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.05 (3H, s), 1.69 (4H, s), 1.37 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.28 (6H, s), 1.24 (6H, s)

Anal. Calcd for C₂₅H₃₁NO₃, C: 76.30%, H: 7.94%, N: 3.56%; Found C: 76.26%, H: 7.93%, N: 3.51%.

【0110】上記エステル体 (404 mg) をエタノール (10 ml) に溶かし、5% NaOH 水溶液 (0.9 ml) を加えて室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、残査に水 (0.5 ml) および濃塩酸 (5 ml) を加え、析出した結晶を濾取して乾燥し、白色結晶 342 mg (91 %) として DA051 を得た。

Colorless powder (n-ヘキサン); mp 222 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.04 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.36 (2H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.16 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.96 (1H, dd, J=2.6, 8.4 Hz), 2.06 (3H, s), 1.70 (4H, s), 1.29 (6H, s), 1.25 (6H, s)

Anal. Calcd for C₂₃H₂₇NO₃, C: 75.59%, H: 7.45%, N: 3.83%; Found C: 75.29%, H: 7.54%, N: 3.65%.

【0111】例42: 4-[N-ベンゾイル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸 (DA055) の製造

4-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル (VI-2) 104 mg を無水ベンゼン (5 ml) に溶かし、ベンゾイルクロライド (1 ml) およびピリジン (1 ml) を加えて攪拌した。原料消失後、反応液を飽和重曹水にあげ、塩化メチレンで抽出した。有機層を 1 N 塩酸 (30 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで脱水して、溶媒を減圧留去した。残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=20:1) により精製して、白色粗結晶 130 mg (96.5%) を得た。

Colorless powder (n-ヘキサン-塩化メチレン); mp 149 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.18-7.30 (6H, m), 6.91 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.84 (1H, dd, J=2.6, 8.4 Hz), 4.36 (2H, q, J=7.0 Hz), 1.61 (4H, s), 1.38 (3H, t, J=6.96 Hz), 1.23 (6H, s), 1.02 (6H, s)

Anal. Calcd for C₃₀H₃₃NO₃, C: 79.09%, H: 7.30%, N: 3.08%; Found C: 78.94%, H: 7.29%, N: 3.08%.

【0112】上記エステル体 (79 mg) をエタノール (4

ml) に溶かし、5% NaOH 水溶液 (1 ml) を加えて室温で 5 時間攪拌した。反応液を 1 N 塩酸にあげ塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去して DA055 を 77 mg (定量的) 得た。

Colorless cotton (n-ヘキサン-塩化メチレン); mp 228-229.5 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.03 (2H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.42 (2H, dd, J=1.5 Hz, 8.4 Hz), 7.19-7.30 (6H, m), 6.91 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.85 (1H, dd, J=2.6 Hz, 8.4 Hz), 1.61 (4H, s), 1.23 (6H, s), 1.02 (6H, s)

Anal. Calcd for C₂₈H₂₉NO₃, C: 78.66%, H: 6.84%, N: 3.28%; Found C: 78.77%, H: 6.95%, N: 3.19%.

【0113】例43: 4-[N-(4-カルボキシベンゾイル)-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸 (DA058) の製造

4-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル) アミノ] 安息香酸エチルエステル (VI-2) 153.0 mg を無水ベンゼン (5 ml) に溶かし、テレフタル酸モノメチルエステルクロライド (210 mg) およびピリジン 2 滴を加えて攪拌した。原料消失後、反応液を飽和重曹水にあげ、塩化メチレンで抽出した。有機層を 1 N 塩酸 (30 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで脱水して溶媒を減圧留去し、残査をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1) により精製して、白色粗結晶を 191 mg (定量的) 得た。

Colorless powder (n-ヘキサン); mp 135 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.98 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.88 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.21 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.92 (1H, s), 6.84 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 4.36 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.89 (3H, s), 1.61 (4H, s), 1.38 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.23 (6H, s), 1.03 (6H, s)

Anal. Calcd for C₃₂H₃₅NO₅, C: 74.83%, H: 6.87%, N: 2.73%; Found C: 74.75%, H: 7.00%, N: 2.44%.

【0114】上記エステル体 (86.3 mg) をエタノール (50 ml) に溶かし、5% NaOH 水溶液 (2 ml) を加え室温で 4 時間攪拌した。反応液を 1 N 塩酸にあげ塩化メチレンおよび酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒留去して白色結晶 78.2 mg (98.8%) として DA058 を得た。

Colorless powder (n-ヘキサン); mp >300 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.90 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.43 (1H, s), 7.35 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.92 (1H, d, J=8.4 Hz), 1.56 (4H, s), 1.18 (6H, s), 1.02 (6H, s)

【0115】例44: 4-[N-エチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル) ア

ミノ] 安息香酸(DA112) の製造 (スキーム7)

1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4,6-ペンタメチルナフタレン(VII-1, 21.888g)を酢酸(80 ml)に溶かし、氷冷下塩酸・硫酸混酸をゆっくり加え室温で攪拌した。3時間後、反応液を水(200 ml)にあげ、析出した結晶を濾取し、水で洗った後に塩化メチレンに溶解した。この有機層を飽和重曹水、食塩水で順次洗い、硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒留去した。得られた粗結晶をメタノールから再結晶して7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4,6-ペンタメチルナフタレン(VII-2) 14.59 g (54.5%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.96 (1H, s), 7.21 (1H, s), 2.56 (3H, s), 1.72 (4H, s), 1.30 (6H, s), 1.29 (6H, s)。

【O116】上記ニトロ体(VII-2) 14.59 gを酢酸エチル(200 ml)およびエタノール(100 ml)に溶かし、10% Pd/C (1.74 g)を加えて接触還元を行った。反応液をセラライト濾過し、濾液を留去して得られた粗結晶をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=25:1)により精製して、7-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4,6-ペンタメチルナフタレン(VII-3) 12.14 g (94.6%)を黄白色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.98 (1H, s), 6.63 (1H, s), 3.61 (2H, br s), 2.14 (3H, s), 1.64 (4H, s), 1.24 (12H, s)。

【O117】上記アミノ体(VII-3) 1.085 g、4-ヨード安息香酸エチル(1.676 g)及びtert-BuONa(616 mg)を無水トルエン(20 ml)に溶解し、アルゴン置換下でトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(101.5 mg)、(R)-BINAP(163.8 mg)を加えて還流した。3時間後、反応液を室温まで冷やし、水100 mlにあげてエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した後、残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1)により精製して、4-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]安息香酸エチルエステル(VII-4)を1.095 g (60%)得た。

Colorless needles (n-ヘキサン); mp 173-175 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.89 (2H, dd, J=1.83 Hz, 8.8 Hz), 7.21 (1H, s), 7.16 (1H, s), 6.77 (2H, dd, J=1.8 Hz, 8.8 Hz), 4.33 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.19 (3H, s), 1.68 (4H, s), 1.37 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.29 (6H, s), 1.24 (6H, s)

Anal. Calcd for C₂₄H₃₁NO₂, C: 78.86%, H: 8.55%, N: 3.83%; Found C: 79.05%, H: 8.80%, N: 3.58%。

【O118】上記アミノ体(VII-4, 92 mg)をDMF(2 ml)に溶かし、DMF(2 ml)に懸濁させたNaH(61.5 mg)を加えた。その後ヨウ化エチル(1 ml)を加え、室温で攪拌した。TLCで原料消失を確認した後、反応液を水

(30 ml)にあげ塩化メチレンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水、濃縮後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=20:1)にて精製し、4-[N-エチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]安息香酸エチルエステル 98 mg (99%)を得た。

Colorless powder (n-ヘキサン); mp 94 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.20 (1H, s), 7.00 (1H, s), 6.43 (2H, d, J=9.2 Hz), 4.30 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.66 (2H, d, J=6.6 Hz), 2.03 (3H, s), 1.69 (4H, s), 1.34 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.31 (6H, s), 1.25 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.23 (6H, s)
Anal. Calcd for C₂₆H₃₅NO₂, C: 79.34%, H: 8.96%, N: 3.56%; Found C: 79.12%, H: 8.93%, N: 3.57%。

【O119】上記エステル体(83 mg)をエタノール(4 ml)に溶かし、20% KOH水溶液 1 mlを加えて環流した。原料消失後、反応液を1 N 塩酸(40 ml)にあげ、塩化メチレンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を留去してDA112を77 mg(定量的)得た。

Colorless powder (n-ヘキサン-塩化メチレン); mp 26 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.87 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.20 (1H, s), 7.00 (1H, s), 6.45 (2H, d, J=8.8 Hz), 3.67 (2H, br), 2.04 (1H, s), 1.69 (4H, s), 1.31 (6H, s), 1.26 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.23 (6H, s)
Anal. Calcd for C₂₄H₃₁NO₂, C: 78.86%, H: 8.55%, N: 3.83%; Found C: 78.56%, H: 8.71%, N: 3.82%。

【O120】例45: 4-[N-n-プロピル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]安息香酸(DA113)の製造

化合物 VII-4とヨウ化n-プロピルを用いて、例44の方法に従ってDA113を合成した。

Colorless powder (n-ヘキサン); mp 245 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.86 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.20 (1H, s), 7.00 (1H, s), 6.42 (2H, d, J=8.8 Hz), 3.52 (2H, br s), 2.02 (3H, s), 1.72 (2H, hept, J=7.7 Hz), 1.69 (4H, s), 1.31 (6H, s), 1.23 (6H, s), 0.95 (3H, t, J=7.7 Hz)

Anal. Calcd for C₂₅H₃₃NO₂, C: 79.11%, H: 8.76%, N: 3.69%; Found C: 79.17%, H: 8.89%, N: 3.64%。

【O121】例46: 4-[N-イソプロピルメチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチルナフタレン-2-イル)アミノ]安息香酸(DA122)の製造

化合物VII-4(299 mg)及び炭酸カリウム(499 mg)をヨウ化イソプロピルに溶かし、封管中150 °Cで7日間加熱した。反応液を濾過し、濾液を無水硫酸ナトリウムで脱水して濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製して無色透明油状物質 7 mg (2%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.82 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.

18 (1H, s), 6.91 (1H, s), 6.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 4.34 (1H, hept, J=7.0 Hz), 4.29 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.01 (3H, s), 1.69 (4H, s), 1.33 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.30 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.15 (6H, s).

【0122】上記エステル体 (12 mg) をエタノール (3 ml) に溶かし、20% KOH 水溶液 0.5 ml を加えて還流した。原料消失後、反応液を1 N 塩酸 (20 ml) にあけ、塩化メチレンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を留去してDA122を得た。

Colorless cubes (n-ヘキサン- 塩化メチレン); mp 257 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.85 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.19 (1H, s), 6.91 (1H, s), 6.43 (2H, d, J=9.2 Hz), 4.36 (1H, pent, J=7.0 Hz), 2.01 (3H, s), 1.69 (4H, s), 1.31 (6H, s), 1.23 (6H, s), 1.16 (6H, brs).

【0123】例47: 4-[N- シクロプロピルメチル-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3, 5, 5, 8, 8- ペンタメチルナフタレン-2- イル) アミノ] 安息香酸 (DA124) の製造
化合物VII-4 と臭化シクロプロピルメチルを用いて、例44の方法に従ってDA124 を合成した。

Colorless plates (n-ヘキサン- 塩化メチレン); mp 213 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.88 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.17 (1H, s), 6.50 (2H, d, J=8.8 Hz), 3.50 (2H, brs), 2.03 (3H, s), 1.69 (4H, s), 1.30 (6H, s), 1.24 (6H, s), 1.22 (1H, m), 0.51 (2H, ddd, J=4.8, 5.5, 8.1 Hz), 0.13 (2H, q, J=4.8 Hz).

【0124】例48: 4-[N- イソブチル-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3, 5, 5, 8, 8- ペンタメチルナフタレン-2- イル) アミノ] 安息香酸 (DA125) の製造
化合物VII-4 とヨウ化イソブチルを用いて、例44の方法に従ってDA125 を合成した。

Colorless cotton (n-ヘキサン- 塩化メチレン); mp 245 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.85 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.18 (1H, s), 7.07 (1H, s), 6.44 (2H, d, J=9.2 Hz), 3.40 (2H, brs), 1.67 (1H, hept, J=7.0 Hz), 1.98 (3H, s), 1.69 (4H, s), 1.31 (6H, s), 1.24 (6H, s), 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz).

【0125】例49: 4-[N-エチル-N-(3, 5-ジ-tert-ブチルフェニル) アミノ] 安息香酸 (DA212) の製造 (スキーム8)

3, 5- ジ-tert-ブチルアニリン (VIII-1) 1.087 g、4-ヨード安息香酸エチル (1817 g) 及び tert-BuONa (667.5 mg) を無水トルエン (20 ml) に溶かし、アルゴン置換下でトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) 106 mg、(R)-BINAP (176 mg) を加えて還流した。2時間後、反応液を室温まで冷却し、水 (100 ml) にあけてエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した後、残渣をフラッシュシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=20:1) により精製し、4-[N-(3, 5-ジ-tert-ブチルフェニル) アミノ] 安息香酸エチルエステル (VIII-2) を 1.28 g (68%) 得た。

Colorless needles (n-ヘキサン); mp 123 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.92 (2H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.14 (1H, t, J=1.8 Hz), 7.03 (2H, d, J=1.5 Hz), 6.96 (2H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 6.01 (1H, brs), 4.33 (2H, q, J=7.3 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.32 (18H, s)

Anal. Calcd for C₂₃H₃₁NO₂, C: 78.14%, H: 8.84%, N: 3.96%; Found C: 78.33%, H: 8.94%, N: 3.69%.

【0126】上記アミノ体 (VIII-2) 101 mg を DMF (2 ml) に溶かし、DMF (2 ml) に懸濁させた NaH 90 mg を加えた。その後ヨウ化エチル (1 ml) を加え、室温で攪拌した。TLC で原料消失を確認した後、反応液を水 (30 ml) にあけ塩化メチレンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水、濃縮後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=10:1) にて精製し、4-[N-エチル-N-(3, 5-ジ-tert-ブチルフェニル) アミノ] 安息香酸エチルエステル (99%) を得た。

Colorless powder (n-ヘキサン); mp 90 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.83 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 7.31 (1H, t, J=1.8 Hz), 7.02 (2H, d, J=1.5 Hz), 6.64 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 4.31 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.79 (2H, q, J=7.0 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.32 (18H, s), 1.26 (3H, t, J=7.0 Hz)

Anal. Calcd for C₂₅H₃₅NO₂, C: 78.69%, H: 9.25%, N: 3.67%; Found C: 78.77%, H: 9.09%, N: 3.69%.

【0127】上記エステル体 (89 mg) をエタノール (4 ml) に溶かし、20% KOH 水溶液 (1 ml) を加えて還流した。原料消失後、反応液を1 N 塩酸 (30 ml) にあけ、塩化メチレンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒を留去して DA212 を 80 mg (97%) 得た。

Colorless prisms (n-ヘキサン- 塩化メチレン); mp 225 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.88 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 7.33 (1H, t, J=1.8 Hz), 7.02 (2H, d, J=1.8 Hz), 6.63 (2H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 3.80 (2H, q, J=7.0 Hz), 1.32 (18H, s), 1.27 (3H, t, J=7.0 Hz)

Anal. Calcd for C₂₃H₃₁NO₂, C: 78.14%, H: 8.84%, N: 3.96%; Found C: 78.20%, H: 8.91%, N: 3.92%.

【0128】例50: 4-[N-n-プロピル-N-(3, 5-ジ-tert-ブチルフェニル) アミノ] 安息香酸エチルエステル (DA213) の製造

化合物VIII-2 とヨウ化n-プロピルを用いて、例49の方法に従ってDA213 を合成した。

Colorless prisms (n-ヘキサン- 塩化メチレン); mp 247-248 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.87 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz)

z), 7.33 (1H, t, J=1.8Hz), 7.03 (2H, d, J=1.8 Hz), 6.61 (2H, dd, J=1.8, 9.2 Hz), 3.66 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.74 (2H, hex, J=7.7 Hz), 1.32 (18 H, s), 0.95 (3H, t, J=7.7Hz)

Anal. Calcd for $C_{24}H_{33}NO_2$, C: 78.43%, H: 9.05%, N: 3.81%; Found C: 78.55%, H: 8.94%, N: 3.59%.

【0129】例51: 4-[N-フェニル-N-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフチル)]アミノ]安息香酸(TA001)の製造

4-[N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン-2-イル)アミノ]安息香酸エチルエステル (VI-2) 107 mg、ヨウ化フェニル 0.1 ml 及び tert-BuO Na 33.5 mg を無水トルエン 5 ml に溶かし、アルゴン置換下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) 21 mg、BINAP (登録商標) 43 mg を加え、80℃で加熱した。1時間40分後、tert-BuONa 33 mg を追加した。更に1時間50分後、室温まで冷まし、水 30 ml にあけ塩化メチレンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水、濃縮後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=40:1)により 20 精製して、4-[N-フェニル-N-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフチル)]アミノ]安息香酸エチルエステル 28 mg (y.22%) を得た。

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.84 (2H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.29 (2H, t, J=7.3Hz), 7.19 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.08-7.16 (4H, m), 6.97 (2H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 6.82 (1H, dd, J=2.6, 8.4 Hz), 4.33 (2H, q, J=7.3 Hz), 1.67 (4H, s), 1.36 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.28 (6 H, s), 1.17 (6H, s)。

【0130】上記エステル体 23 mg をエタノール 3 ml に溶かし、20% KOH 水溶液 0.5 ml を加え1時間還流した。反応液を1N 塩酸にあけ塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去して黄白色結晶を 21 mg (定量的) 得た。得られた結晶を活性炭処理したのち、再結晶により白色結晶を得た。

TA001: colorless prism (n-ヘキサン-塩化メチレン) mp 239 °C

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.88 (2H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.31 (2H, t, J=8.4Hz), 7.22 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.17 (2H, dd, J=1.5, 8.8 Hz), 7.12 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.10 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.97 (2H, dd, J=2.2, 9.2 Hz), 6.84 (2H, dd, J=2.6, 8.4 Hz), 1.68 (4H, s), 1.28 (6H, s), 1.18 (6H, s)。

【0131】例52: 4-[N,N-ビス[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフチル)]アミノ]安息香酸(TA012)の製造

窒素雰囲気下、p-アミノ安息香酸エチルエステル (7.42 g)、2-ブロモ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン (10 g)、炭酸カリウム (10.4 g)

、酸化銅 (0.5 g)、ニトロベンゼン (5 ml) の混合物を約220 °Cで5時間攪拌した。反応混合物を冷却した後、エーテルを加えてろ過した。エーテル相を水洗し、減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:5)により精製して、化合物VI-2 (3.5 g)と4-[N,N-ビス[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフチル)]アミノ]安息香酸エチルエステル (3.1 g)を得た。

ビス体: 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.82 (2H, d, J=9 Hz), 7.19 (2H, d, J=8 Hz), 7.08 (2H, d, J=2 Hz), 6.94 (2H, d, J=9 Hz), 6.84 (2H, dd, J=8, 2 Hz), 4.32 (2H, q), 1.67 (8H, s), 1.35 (3H, t), 1.27 (12H, s), 1.17 (12H, s)。

【0132】4-[N,N-ビス[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフチル)]アミノ]安息香酸エチルエステル (3 g)のエタノール (20 ml)溶液に水酸化ナトリウム (0.67 g) の水溶液 (3 ml) を加え、50℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣に水を加え、0 °Cに冷却しながら塩酸水溶液を加えて中和した。混合物を酢酸エチルで抽出し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、TA01 2 (1.5 g) を得た。

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.87 (2H, d, J=9 Hz), 7.21 (2H, d, J=8 Hz), 7.10 (2H, d, J=2 Hz), 6.93 (2H, d, J=9 Hz), 6.86 (2H, dd, J=8, 2 Hz), 1.67 (8H, s), 1.27 (12H, s), 1.18 (12H, s)。

【0133】試験例: HL-60 細胞における細胞分化誘導検定

各化合物に関して、単独での細胞分化誘導作用および共存するレチノイドの細胞分化誘導作用に対する効果を検討した。比較および共存させるレチノイドとしてレチノイン酸若しくはAm80 [4-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレン)カルバモイル]安息香酸を用いた。特開昭61-76440号公報に記載された方法に準じて、前骨髄球性白血病細胞株HL-60 を用いて、顆粒球系への分化を形態変化およびニトロブルーテトラゾリウム(NBT)の還元能測定により判定した。表1には、各化合物単独の濃度依存的分化誘導能、及び 1×10^{-9} M のレチノイン酸(RA)又はAm80の分化誘導能に対する濃度依存的効果を示し、表2には 1×10^{-10} M Am80 の分化誘導能に対する各化合物の濃度依存的効果を示し、表3には、各化合物単独の濃度依存的分化誘導能及び 1×10^{-10} M Am80 の分化誘導能に対する濃度依存的効果を示した。なお、以下の各表に示した分化した細胞の割合(%)はNBT還元能から算出したものであり、濃度は対数値で示し、一は未測定を意味する。

【0134】

【表1】

化合物単独での 1×10^{-9} M Am80 と共存 1×10^{-9} M RA と共存

化合物	分化誘導した細胞 の割合 (%)			時の分化誘導した細胞 の割合 (%)				時の分化誘導した 細胞の割合 (%)		
	濃 度	濃 度	濃 度	濃 度	濃 度	濃 度	濃 度	濃 度	濃 度	濃 度
	-8	-7	-6	なし	-8	-7	-6	なし	-8	-7
DM010	1	0	-	66	76	89	-	14	26	66
DM012	0	1	1	66	73	85	94	14	57	69
DM030	1	1	4	66	68	94	90	14	58	73
DM032	1	1	17	66	58	90	88	14	-	-

【0135】

【表2】

1×10⁻¹⁰ M Am80 と共存した場合の
分化誘導した細胞の割合 (%)

化合物	濃 度					
	なし	-10	-9	-8	-7	-6
DM021	4.5	-	6	12	43	83
DM030	15.5	38	41	43	81	90
DM031	4.5	8	14	41	81	86
DM032	15.5	36	39	46	81	87

【0136】

【表3】

化合物単独での分化誘
導した細胞の割合 (%)

1×10⁻¹⁰ M Am80 と共存した場合
分化誘導した細胞の割合 (%)

化合物	濃 度				濃 度					
	-9	-8	-7	-6	なし	-10	-9	-8	-7	-6
DA010	1.7	2.7	3.2	61	12	-	34	38	46	89
DA011	2.4	3.6	5	81	12	-	43	49	85	91
DA012	-	1.3	6.7	15.2	4.5	10	21	80	89	-
DA013	-	1	4	3.3	4.5	18	28	87	90	-
DA014	-	2.1	4.5	3.2	14	-	36	69	92	57
DA015	-	2.3	2.6	2.3	14	-	28	50	65	47
DA021	-	3.4	2.5	8.2	4.5	8.1	9.6	42	90	-
DA022	-	2.8	3.8	5.5	5.5	42	55	89	-	-
DA023	-	2	3.9	6.8	5.5	39	67	95	-	-
DA024	-	4.3	8.3	6.6	5.5	24	48	87	-	-
DA030	-	0.9	2.7	1.6	4	12	55	87	86	47
DA051	-	2.5	3.3	3	14	-	31	32	46	74
DA112	-	3.5	5	4	5.5	40	71	90	-	-
DA113	-	2.1	2.2	4.3	5.5	37	80	94	-	-
DA212	-	1.5	1.8	2.5	4.5	4.8	8.5	8	45	66
DA213	-	1.3	0.6	0.9	4.5	8	17	74	88	66

【0137】試験例2：糖尿病モデルマウスに対する血
糖値降下作用

4～5 ヶ月齢の糖尿病を発症したKKマウスの尾静脈より

血液を採取し、その血糖値を測定した。次に、各群のマ
ウスの血糖値の平均が同じになるようにマウスを群わけ
し（一群、四匹）、被験物質を0.01～0.03% 含むように

調製したマウス用粉末飼料(F-1、船橋農場)を各群のマウスに3日間与えた。対照として薬物を含まない粉末飼料を対照マウスに投与した。3日後にマウス尾静脈より血液を採取し、遠心分離により得られた血漿中のグルコース濃度をグルコースアナライザー、グルコローダ-F(A & T社)にて測定した。被験物質の血糖降下率は以

下の式により求めた。

血糖降下率 (%) = (対照マウスの血糖値 - 薬物投与マウスの血糖値) / 対照マウスの血糖値

【0138】

【表4】

化合物	飼料中の濃度 (%)	血糖値 (平均値)	血糖降下率 (%)
対照		455±10	
DA011	0.03	383±38	15.9
DA051	0.03	462±38	-1.4
DM010	0.03	431±14	5.4
DM011	0.03	396±44	13.1
DM030	0.03	416±17	8.7
DM031	0.03	326±30	28.3
対照		452±38	
DA012	0.01	282±47	37.6
DA012	0.03	352±61	22.2
DA013	0.01	426±53	5.9
DA013	0.03	430±25	4.9
対照		374±51	
DA012	0.03	255±26	31.7

【0139】

【発明の効果】本発明の化合物は、レチノイン酸などのレチノイドの生理活性発現を調節する作用を有している

ので、レチノイド作用調節剤などの医薬の有効成分として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	F I	
A 6 1 K	31/245	A 6 1 K	31/245
	31/40		31/40
	31/41		31/41
	31/415		31/415
	31/445		31/445
	31/495		31/495
	31/535		31/535
C 0 7 C	65/01	C 0 7 C	65/01
	65/17		65/17
	65/21		65/21
	65/24		65/24
	65/26		65/26
	69/76		69/76
	69/92		69/92
	69/94		69/94
	229/60		229/60
			E
			A

C O 7 D 233/60 1 0 4
249/08 5 1 4
257/04
295/08
295/14

C O 7 D 233/60 1 0 4
249/08 5 1 4
257/04 Z
295/08 Z
295/14 Z
A

(72)発明者 早乙女 智美
埼玉県川越市南台1丁目3番地2 ヘキス
ト・マリオン・ルセル株式会社創薬研究所
内

(72)発明者 中山 由紀
埼玉県川越市南台1丁目3番地2 ヘキス
ト・マリオン・ルセル株式会社創薬研究所
内
(72)発明者 土井 一之
埼玉県川越市南台1丁目3番地2 ヘキス
ト・マリオン・ルセル株式会社創薬研究所
内